



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115461080 A

(43) 申请公布日 2022.12.09

(21) 申请号 202180030938.6

(22) 申请日 2021.04.28

(30) 优先权数据

63/017,061 2020.04.29 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.10.25

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/029545 2021.04.28

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2021/222347 EN 2021.11.04

(71) 申请人 安进公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 T·R·克里斯琴 B·贾甘纳森

(74) 专利代理机构 北京世峰知识产权代理有限公司 11713

专利代理师 王建秀 刘小立

(51) Int.Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

权利要求书3页 说明书29页

序列表160页 附图2页

(54) 发明名称

药物配制品

(57) 摘要

本文所述的是稳定的高浓度双特异性抗体构建体配制品,其中该配制品在不同时间点的储存条件下具有配制品中双特异性抗体构建体的少于2%的高分子量物质。

1. 一种稳定的药物配制品,其包含至少10mg/mL的量的双特异性抗体构建体、缓冲液、糖和表面活性剂,其中该配制品具有4-6的pH。
2. 如权利要求1所述的配制品,其是冻干的。
3. 如权利要求1或2所述的配制品,在4°C下,其是稳定的,持续长达3个月。
4. 如权利要求1-3中任一项所述的配制品,其中在4°C下3个月后,该配制品包含少于2%的高分子量物质。
5. 如权利要求1-4中任一项所述的配制品,其中该配制品具有4-5的pH。
6. 如权利要求1-4中任一项所述的配制品,其中该配制品具有4.2的pH。
7. 如权利要求1-6中任一项所述的配制品,其中该缓冲液是乙酸盐缓冲液、谷氨酸盐缓冲液、柠檬酸盐缓冲液、乳酸缓冲液、琥珀酸盐缓冲液、酒石酸盐缓冲液、富马酸盐缓冲液、马来酸盐缓冲液、组氨酸缓冲液或磷酸盐缓冲液。
8. 如权利要求1-7中任一项所述的配制品,其中该缓冲液以从5mM至200mM的浓度范围存在。
9. 如权利要求8所述的配制品,其中该缓冲液以从10mM至50mM的浓度范围存在。
10. 如权利要求1-9中任一项所述的配制品,其中该糖是单糖或二糖。
11. 如权利要求1-10中任一项所述的配制品,其中该糖是葡萄糖、半乳糖、果糖、木糖、蔗糖、乳糖、麦芽糖、海藻糖、山梨糖醇、甘露糖醇或木糖醇。
12. 如权利要求1-11中任一项所述的配制品,其中该糖以从1%至15% (w/v) 的浓度范围存在。
13. 如权利要求12所述的配制品,其中该糖以从5%至12% (w/v) 的浓度范围存在。
14. 如权利要求12所述的配制品,其中该糖以从7%至12% (w/v) 的浓度范围存在。
15. 如权利要求1-154中任一项所述的配制品,其中该表面活性剂是聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯80、泊洛沙姆188、泊洛沙姆407、曲拉通X-100、聚氧乙烯、PEG 3350、PEG 4000或其组合。
16. 如权利要求1-15中任一项所述的配制品,其中该表面活性剂以从0.001%至0.5% (w/v) 的浓度范围存在。
17. 如权利要求16所述的配制品,其中该表面活性剂以从0.001%至0.01% (w/v) 的浓度范围存在。
18. 如权利要求1-17中任一项所述的配制品,其中该双特异性抗体构建体以从10mg/mL至20mg/mL的浓度范围存在。
19. 如权利要求1-18中任一项所述的配制品,其中该双特异性抗体构建体以20mg/mL的量存在。
20. 如权利要求1-19中任一项所述的配制品,其中该配制品包含10mM谷氨酸盐、9% (w/V) 蔗糖和0.01% (w/V) 聚山梨醇酯80,其中该配制品具有4.2的pH。
21. 如权利要求1-20中任一项所述的配制品,其中该双特异性抗体构建体包含与靶细胞表面抗原结合的第一结合结构域、与T细胞表面上的人CD3结合的第二结合结构域。
22. 如权利要求21所述的配制品,其中该双特异性抗体构建体进一步包含第三结构域,该第三结构域以氨基到羧基顺序包含铰链-CH₂结构域-CH₃结构域-1接头-铰链-CH₂结构域-CH₃结构域。

22. 如权利要求21所述的配制品,其中该第一结合结构域和第二结合结构域中的每一者包含VH区和VL区。

23. 如权利要求21或权利要求22所述的配制品,其中该双特异性抗体构建体是单链抗体构建体。

24. 如权利要求21-23中任一项所述的配制品,其中该靶细胞表面抗原是CDH19、MSLN、DLL3、FLT3、EGFR、EGFRv111、BCMA、PSMA、CD33、CD19、CD70、MUC17或CLDN18.2。

25. 如权利要求21-24中任一项所述的配制品,其中该双特异性抗体构建体的第一结合结构域包含以下列出的一组6个CDR:(a) SEQ ID NO:24-29, (b) SEQ ID NO:34-39, (c) SEQ ID NO:78-83, (d) SEQ ID NO:10-15, (e) SEQ ID NO:46-51, (f) SEQ ID NO:88-93, (g) SEQ ID NO:67-72, (h) SEQ ID NO:56-61, (i) SEQ ID NO:112-117, (j) SEQ ID NO:100-105, (k) SEQ ID NO:148-153、SEQ ID NO:157-162、SEQ ID NO:166-171、或SEQ ID NO:175-180, (l) SEQ ID NO:132-137, 或 (m) SEQ ID NO:123-128。

26. 如权利要求21-25中任一项所述的配制品,其中该双特异性抗体构建体的第二结合结构域包含SEQ ID NO:1-6中列出的一组6个CDR。

27. 如权利要求21-26中任一项所述的配制品,其中该第一结合结构域包含:

(a) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:30中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:31中列出的氨基酸序列;

(b) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:40中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:41中列出的氨基酸序列;

(c) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:84中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:85中列出的氨基酸序列;

(d) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:16或17中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:18或19中列出的氨基酸序列;

(e) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:52中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:53中列出的氨基酸序列;

(f) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:94中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:95中列出的氨基酸序列;

(g) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:73中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:74中列出的氨基酸序列;

(h) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:62中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:63中列出的氨基酸序列;

(i) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:118中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:119中列出的氨基酸序列;

(j) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:154、163、172、或181中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:155、164、173、或182中列出的氨基酸序列;

(k) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:106中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:107中列出的氨基酸序列;

(l) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:138或143中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:139或144中列出的氨基酸序列;或

(m) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:129中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:130中列出的氨基酸序列。

28.如权利要求21-27中任一项所述的配制品,其中该第二结合结构域包含VH区,该VH区包含SEQ ID NO:7中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:8中列出的氨基酸序列。

29.如权利要求21-28中任一项所述的配制品,其中该双特异性抗体构建体包含以下列出的氨基酸序列:SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:146、SEQ ID NO:147、SEQ ID NO:156、SEQ ID NO:165、SEQ ID NO:174、SEQ ID NO:183、SEQ ID NO:184、SEQ ID NO:185、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、或SEQ ID NO:188。

30.一种在有需要的受试者中治疗癌症的方法,该方法包括向该受试者施用如权利要求1-29中任一项所述的配制品。

药物配制品

技术领域

[0001] 本披露属于稳定的高浓度双特异性抗体构建体配制品的领域。

[0002] 通过引用并入

[0003] 通过援引以其全文并入的是与本文同时提交的计算机可读核苷酸/氨基酸序列表,并且其标识如下:名为“54911_Seqlisting.txt”的ASCII(文本)文件,345,249字节,创建于2021年4月28日。

背景技术

[0004] 由于商业规模纯化方法的进步,因此现在可以在首次制造时以高纯度获得基于蛋白质的药物,例如重组蛋白质。然而,蛋白质仅临界稳定(marginally stable)并且极易受到化学和物理降解二者的影响。化学降解是指涉及共价键的修饰,如脱酰胺化、氧化、裂解、剪切/片段化、形成新的二硫桥键、水解、异构化或去糖基化。物理降解包括蛋白质去折叠、对表面的不希望吸附、和聚集。处理这些物理和化学不稳定性是蛋白质药物开发中最具挑战性的任务之一(Chi等人,Pharm Res[药物研究],第20卷,第9期,2003年9月,第1325-1336页,Roberts,Trends Biotechnol.[生物技术趋势]2014年7月;32(7):372-80)。

[0005] 必须保护半衰期延长的抗体构建体,例如包含半衰期延长模式的双特异性T细胞接合剂(BiTE®)(例如Fc分子),以防止蛋白质聚集和/或其他降解事件。BiTE®分子的蛋白质聚集是有问题的,因为它会损害治疗性蛋白质的生物活性。此外,由于从最终产物中去除聚集体所需的复杂的纯化步骤,BiTE®分子的聚集可能降低了产物产率。最近,人们还越来越关注并且有越来越多的证据证明聚集蛋白(甚至是人源化或全人源蛋白质)的存在可以显著增加患者对活性蛋白质单体产生免疫应答的风险,导致形成中和抗体和抗药性,或其他不良副作用(Mahler J Pharm Sci.[药物科学杂志]2009年9月;98(9):2909-34)。

[0006] 聚集是高浓度配制品中观察到的主要类型的物理不稳定性。它是从初始的天然和折叠蛋白组装成高分子量物质(HMW)。目前,蛋白质聚集体主要在下stream加工的精制步骤中作为杂质被去除。然而,在高水平的HMW物质的情况下,去除大量的HMW不仅导致显著的产量损失,而且使得设计稳健的下stream工艺具有挑战性(Chi等人,Pharm Res[药物研究],第20卷,第9期,2003年9月,第1325-1336页)。

发明内容

[0007] 本披露提供了包含高浓度(即大于10mg/mL)的双特异性抗体构建体(例如BiTE®分子)的稳定配制品,其中小于大约3%的双特异性抗体构建体以高分子量(HMW)物质的形式存在于配制品中。尽管希望得到包含高浓度的抗体的配制品,然而这样的配制品通常难以在储存条件下稳定。令人惊讶地发现,根据本披露,包含与预期相比更高浓度的双特异性抗体构建体的配制品是稳定的,不需要存在防腐剂或稳定剂。

[0008] 在一些实施例中,该配制品是冻干配制品。在一些实施例中,2.5%或更少(例如,2.5%、或2.0%、或1.9%、或1.8%、或1.7%、或1.6%、或1.5%、或1.4%、或1.3%、或

1.2%、或1.1%、或1.0%、或0.5%)的双特异性抗体构建体在冻干配制品中作为HMW物质存在。在一些实施例中,在4℃下储存一个月或更久(例如,持续一个月、持续三个月、或持续六个月)后,HMW物质的量在冻干配制品中增加少于1%(例如,0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%)。在一些实施例中,在4℃下储存一个月或更久(例如,持续一个月、持续三个月、或持续六个月)后,HMW物质的量在配制品中增加大约0.1%和0.4%(例如,0.1%、0.2%、0.3%、或0.4%)之间。在一些实施例中,在40℃下储存一周或更久(例如,持续一周、持续两周、持续一个月或持续三个月)后,HMW物质的量在冻干配制品中增加小于1%(例如,0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%)。在一些实施例中,在40℃下储存一周或更久(例如,持续一周、持续两周、持续一个月、或持续三个月)后,HMW物质的量在冻干配制品中增加大约0.1%和0.7%(例如,0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%或0.7%)之间。

[0009] 在一些实施例中,少于2%(例如,1.9%、1.8%、1.7%、1.6%、1.5%、1.4%、1.3%、1.2%、1.1%、1%、或0.5%)的双特异性抗体构建体在冻干配制品中作为低分子量(LMW)物质存在。在一些实施例中,在4℃下储存一个月或更久(例如,持续一个月、持续三个月、或持续六个月)后,LMW物质的量在冻干配制品中增加少于2%(例如,1.9%、1.8%、1.7%、1.6%、1.5%、1.4%、1.3%、1.2%、1.1%、1%、或0.5%)。在一些实施例中,在4℃下储存一个月或更久(例如,持续一个月、持续三个月、或持续六个月)后,LMW物质的量在配制品中增加大约0.1%和0.7%(例如,0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%或0.7%)之间。在一些实施例中,在40℃下储存一周或更久(例如,持续一周、持续两周、持续一个月或持续三个月)后,LMW物质的量在冻干配制品中增加小于1%(例如,0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%)。在一些实施例中,在40℃下储存一周或更久(例如,持续一周、持续两周、持续一个月、或持续三个月)后,LMW物质的量在冻干配制品中增加大约0.1%和0.7%(例如,0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%或0.7%)之间。

[0010] 在一些实施例中,完整BiTE®分子(即,主峰物质)在冻干配制品中的百分比大于配制品中总蛋白质含量的95%。

[0011] 在一些实施例中,冻干配制品在约4℃下储存一个月后是稳定的,并且当储存至少一个月时,HMW物质的量在配制品中增加大约0.1%至0.7%(例如,0.1%、或0.2%、或0.3%、或0.4%、或0.5%、或0.6%、或0.7%)之间。在一些实施例中,冻干配制品在约4℃下储存三个月后是稳定的,并且当储存至少三个月时,HMW物质的量在配制品中增加大约0.0%至0.2%(例如,0%、或0.1%、或0.2%)之间。在一些实施例中,冻干配制品在约4℃下储存六个月后是稳定的,并且当储存至少六个月时,HMW物质的量在配制品中增加大约0.0%至0.4%(例如,0%、或0.1%、或0.2%、或0.3%、或0.4%)之间。

[0012] 在一些实施例中,冻干配制品在约4℃下储存至少一个月、三个月和六个月后是稳定的,并且在该储存时间段期间完整BiTE®分子的百分比高于总蛋白含量的95%。

[0013] 在一些实施例中,该配制品是液体配制品。在一些实施例中,少于3%(例如,2.5%或2%,或1.5%,或1%,或0.5%)的双特异性抗体构建体在液体配制品中作为HMW物质存在。在一些实施例中,在4℃下储存一个月或更久(例如,持续一个月、持续三个月、持续六个月、或持续一年)后,HMW物质的量在液体配制品中增加小于3%(例如,3%、2.5%、2%、1%、或0.5%)。在一些实施例中,在4℃下储存一个月或更久(例如,持续一个月、持续三个月、持

续六个月或持续一年)后, HMW物质的量在配制品中增加大约0.1%和1% (例如, 0.1%、或0.2%、或0.3%、或0.4%、或0.5%、或0.6%、或0.7%、或0.8%、或0.9%、或1%) 之间。在一些实施例中, 在40℃下储存一周或更久 (例如, 持续一周、持续两周、持续一个月或持续三个月) 后, HMW物质的量在液体配制品中增加小于5% (例如, 4.5%、或4%、或3.5%、或3%、或2.5%、或2%、或1.5%、或1%、或0.5%)。在一些实施例中, 在40℃下储存一周或更久 (例如, 持续一周、持续两周、持续一个月、或持续三个月) 后, HMW物质的量在液体配制品中增加大约0.1%和5% (例如, 0.1%、或0.2%、或0.3%、或0.4%、或0.5%、或0.6%、或0.7%、或0.8%、或0.9%、或1%、或1.5%、或2%、或2.5%、或3%、或3.5%、或4%、或4.5%或5%) 之间。

[0014] 在一些实施例中, 少于2% (例如, 1.9%、或1.8%、或1.7%、或1.6%、或1.5%、或1.4%、或1.3%、或1.2%、或1.1%、或1%、或0.9%、或0.8%、或0.7%、或0.6%、或0.5%) 的双特异性抗体构建体, 在液体配制品中作为低分子量 (LMW) 物质存在。在一些实施例中, 在4℃下储存一个月或更久 (例如, 持续一个月、持续三个月、持续六个月、或持续十二个月) 后, LMW物质的量在液体配制品中增加少于2% (例如, 1.9%、或1.8%、或1.7%、或1.6%、或1.5%、或1.4%、或1.3%、或1.2%、或1.1%、或1%、或0.5%、0.4%、或0.3%、或0.2%或0.1%)。在一些实施例中, 在4℃下储存一个月或更久 (例如, 持续一个月、持续三个月、持续六个月、或持续十二个月) 后, LMW物质的量在液体配制品中增加大约0.1%和0.7% (例如, 0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%或0.7%) 之间。在一些实施例中, 在40℃下储存一周或更久 (例如, 持续一周、持续两周、持续一个月或持续三个月) 后, LMW物质的量在液体配制品中增加小于7% (例如, 6%、或5%、或4%、或3%、或2%、或1%、或0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%)。在一些实施例中, 在40℃下储存一周或更久 (例如, 持续一周、持续两周、持续一个月、或持续三个月) 后, LMW物质的量在冻干配制品中增加大约0.1%和7% (例如, 0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、或0.7%、或0.8%、或0.9%、或1%、或1.5%、或2%、或3%、或5%、或6%、或7%) 之间。

[0015] 在一些实施例中, 完整BiTE®分子 (即, 主峰物质) 在液体配制品中的百分比大于配制品中总蛋白质含量的96%。

[0016] 在一些实施例中, 液体配制品在约4℃下储存一个月后是稳定的, 并且HMW物质的量在配制品中增加大约0.1%至0.4% (例如, 0.1%、或0.2%、或0.3%、或0.4%) 之间。在一些实施例中, 液体配制品在约4℃下储存三个月后是稳定的, 并且当储存至少三个月时, HMW物质的量在配制品中增加大约0.0%至0.3% (例如, 0%、或0.1%、或0.2%、或0.3%) 之间。在一些实施例中, 液体配制品在约4℃下储存六个月后是稳定的, 并且当储存至少六个月时, HMW物质的量在配制品中增加大约0.0%至0.6% (例如, 0%、或0.1%、或0.2%、或0.3%、或0.4%、或0.5%、或0.6%) 之间。在一些实施例中, 液体配制品在约4℃下储存十二个月是稳定的, 并且当储存至少十二个月时, HMW物质的量在配制品中增加大约0.0%至0.2% (例如, 0%、或0.1%、或0.2%) 之间。

[0017] 在一些实施例中, 冻干配制品在约4℃下储存一个月、三个月、六个月、和十二个月是稳定的, 并且完整BiTE®分子的百分比高于总蛋白含量的96%。

[0018] 在一些实施例中, 抗体结合蛋白是双特异性抗体构建体, 该双特异性抗体构建体包含与靶细胞表面抗原结合的第一结合结构域、与T细胞表面上的人CD3结合的第二结合结

构域。

[0019] 在一些实施例中,该双特异性抗体构建体进一步包含第三结构域,该第三结构域以氨基到羧基顺序包含铰链-CH2结构域-CH3结构域-接头-铰链-CH2结构域-CH3结构域。在一些实施例中,双特异性抗体构建体的第一结合结构域和第二结合结构域中的每一者包含VH区和VL区。

[0020] 在一些实施例中,双特异性抗体构建体是单链抗体构建体。

[0021] 在一些实施例中,双特异性抗体构建体与靶细胞表面抗原(例如CDH19、MSLN、DLL3、FLT3、EGFRv111、BCMA、PSMA、CD33、CD19、CD70、CLDN18.2或MUC17)结合。

[0022] 在一些实施例中,双特异性抗体构建体的第一结合结构域包含以下列出的一组6个CDR:(a) SEQ ID NO:24-29, (b) SEQ ID NO:34-39, (c) SEQ ID NO:78-83, (d) SEQ ID NO:10-15, (e) SEQ ID NO:46-51, (f) SEQ ID NO:88-93, (g) SEQ ID NO:67-72, (h) SEQ ID NO:56-61, (i) SEQ ID NO:112-117, (j) SEQ ID NO:100-105, (k) SEQ ID NO:148-153、SEQ ID NO:157-162、SEQ ID NO:166-171、或SEQ ID NO:175-180, (l) SEQ ID NO:132-137, 或(m) SEQ ID NO:123-128。

[0023] 在一些实施例中,双特异性抗体构建体的第一结合结构域包含VH区,该VH区包含与SEQ ID NO:30、40、84、16或17、52、94、73、62、118、154、163、172、181、106、138、143、或129中列出的氨基酸序列具有至少90%同一性(例如,91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%同一性)的氨基酸序列。在一些实施例中,双特异性抗体构建体的第一结合结构域包含VH,该VH包含SEQ ID NO:30、40、84、16或17、52、94、73、62、118、154、163、172、181、106、138、143、或129中列出的氨基酸序列。

[0024] 在一些实施例中,双特异性抗体构建体的第一结合结构域包含VL区,该VL区包含与SEQ ID NO:31、41、85、18、19、53、95、74、63、119、155、164、173、182、107、139、144、或130中列出的氨基酸序列具有至少90%同一性(例如,91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%同一性)的氨基酸序列。在一些实施例中,双特异性抗体构建体的第一结合结构域包含VL,该VL包含SEQ ID NO:31、41、85、18、19、53、95、74、63、119、155、164、173、182、107、139、144、或130中列出的氨基酸序列。

[0025] 在一些实施例中,其中第一结合结构域包含(a) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:30中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:31中列出的氨基酸序列;(b) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:40中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:41中列出的氨基酸序列;(c) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:84中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:85中列出的氨基酸序列;(d) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:16或17中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:18或19中列出的氨基酸序列;(e) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:52中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:53中列出的氨基酸序列;(f) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:94中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:95中列出的氨基酸序列;(g) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:73中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:74中列出的氨基酸序列;(h) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:62中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:63中列出的氨基酸序列;(i) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:118中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:119中列出的氨基酸序列;(j) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:154、163、172、或181中列出

的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:155、164、173、或182中列出的氨基酸序列;(k) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:106中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:107中列出的氨基酸序列;(l) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:138或143中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:139或144中列出的氨基酸序列;或(m) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:129中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:130中列出的氨基酸序列。

[0026] 在一些实施例中,双特异性抗体构建体的第二结合结构域包含SEQ ID NO:1-6中列出的一组6个CDR。

[0027] 在一些实施例中,双特异性抗体构建体的第二结合结构域包含VH区,该VH区包含与SEQ ID NO:7中列出的氨基酸序列具有至少90%同一性(例如,91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%同一性)的氨基酸序列。在一些实施例中,双特异性抗体构建体的第二结合结构域包含VH,该VH包含SEQ ID NO:7中列出的氨基酸序列。

[0028] 在一些实施例中,双特异性抗体构建体的第二结合结构域包含VL区,该VL区包含与SEQ ID NO:8中列出的氨基酸序列具有至少90%同一性(例如,91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%同一性)的氨基酸序列。在一些实施例中,双特异性抗体构建体的第二结合结构域包含VL,该VL包含SEQ ID NO:8中列出的氨基酸序列。

[0029] 在一些实施例中,其中第二结合结构域包含(a) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:7中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:8中列出的氨基酸序列。

[0030] 在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含与CD19结合的第一结合结构域,该第一结合结构域包含含有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的抗CD19可变轻链结构域以及含有SEQ ID NO:84的氨基酸序列的抗CD19可变重链结构域,第二结合结构域,该第二结合结构域包含含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的抗CD3可变重链结构域以及含有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的抗CD3可变轻链结构域。例如,在一个实施例中,双特异性抗体构建体包含第一结合结构域,该第一结合结构域包含SEQ ID NO:86的氨基酸序列,和第二结合结构域,该第二结合结构域包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列。在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含SEQ ID NO:87中列出的氨基酸序列。

[0031] 在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含与MSLN结合的第一结合结构域,该第一结合结构域包含含有SEQ ID NO:41的氨基酸序列的抗MSLN可变轻链结构域以及含有SEQ ID NO:40的氨基酸序列的抗MSLN可变重链结构域,第二结合结构域,该第二结合结构域包含含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的抗CD3可变重链结构域以及含有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的抗CD3可变轻链结构域。例如,在一个实施例中,双特异性抗体构建体包含第一结合结构域,该第一结合结构域包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列,和第二结合结构域,该第二结合结构域包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列。在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含SEQ ID NO:43、44或45中列出的氨基酸序列。

[0032] 在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含与DLL3结合的第一结合结构域,该第一结合结构域包含含有SEQ ID NO:74的氨基酸序列的抗DLL3可变轻链结构域以及含有SEQ ID NO:73的氨基酸序列的抗DLL3可变重链结构域,第二结合结构域,该第二结合结构域包含含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的抗CD3可变重链结构域以及含有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的抗CD3可变轻链结构域。例如,在一个实施例中,双特异性抗体构建体包含第一结合

结构域,该第一结合结构域包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列,和第二结合结构域,该第二结合结构域包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列。在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含SEQ ID NO:76或77中列出的氨基酸序列。

[0033] 在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含与FLT3结合的第一结合结构域,该第一结合结构域包含含有SEQ ID NO:63的氨基酸序列的抗FLT3可变轻链结构域以及含有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的抗FLT3可变重链结构域,第二结合结构域,该第二结合结构域包含含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的抗CD3可变重链结构域以及含有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的抗CD3可变轻链结构域。例如,在一个实施例中,双特异性抗体构建体包含第一结合结构域,该第一结合结构域包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列,第二结合结构域,该第二结合结构域包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列。在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含SEQ ID NO:65或66中列出的氨基酸序列。

[0034] 在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含与EGFRvIII结合的第一结合结构域,该第一结合结构域包含含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的抗EGFRvIII可变轻链结构域以及含有SEQ ID NO:30的氨基酸序列的抗EGFRvIII可变重链结构域,第二结合结构域,该第二结合结构域包含含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的抗CD3可变重链结构域以及含有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的抗CD3可变轻链结构域。例如,在一个实施例中,双特异性抗体构建体包含第一结合结构域,该第一结合结构域包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列,第二结合结构域,该第二结合结构域包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列。在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含SEQ ID NO:33中列出的氨基酸序列。

[0035] 在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含与BCMA结合的第一结合结构域,该第一结合结构域包含含有SEQ ID NO:95的氨基酸序列的抗BCMA可变轻链结构域以及含有SEQ ID NO:94的氨基酸序列的抗BCMA可变重链结构域,第二结合结构域,该第二结合结构域包含含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的抗CD3可变重链结构域以及含有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的抗CD3可变轻链结构域。例如,在一个实施例中,双特异性抗体构建体包含第一结合结构域,该第一结合结构域包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列,第二结合结构域,该第二结合结构域包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列。在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含SEQ ID NO:98或SEQ ID NO:97中列出的氨基酸序列。

[0036] 在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含与PSMA结合的第一结合结构域,该第一结合结构域包含含有SEQ ID NO:119或107的氨基酸序列的抗PSMA可变轻链结构域以及含有SEQ ID NO:118或106的氨基酸序列的抗PSMA可变重链结构域,第二结合结构域,该第二结合结构域包含含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的抗CD3可变重链结构域以及含有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的抗CD3可变轻链结构域。例如,在一个实施例中,双特异性抗体构建体包含第一结合结构域,该第一结合结构域包含SEQ ID NO:120或108的氨基酸序列,第二结合结构域,该第二结合结构域包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列。在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含SEQ ID NO:121、122、109、110或111中列出的氨基酸序列。

[0037] 在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含与CD33结合的第一结合结构域,该第一结合结构域包含含有SEQ ID NO:18或19的氨基酸序列的抗CD33可变轻链结构域以及含有SEQ ID NO:16或17的氨基酸序列的抗CD33可变重链结构域,第二结合结构域,该第二结合结构域包含含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的抗CD3可变重链结构域以及含有SEQ ID

NO:8的氨基酸序列的抗CD3可变轻链结构域。例如,在一个实施例中,双特异性抗体构建体包含第一结合结构域,该第一结合结构域包含SEQ ID NO:189或190的氨基酸序列,第二结合结构域,该第二结合结构域包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列。在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含SEQ ID NO:20、21、22或23中列出的氨基酸序列。

[0038] 在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含与CDH19结合的第一结合结构域,该第一结合结构域包含含有SEQ ID NO:53的氨基酸序列的抗CDH19可变轻链结构域以及含有SEQ ID NO:52的氨基酸序列的抗CDH19可变重链结构域,第二结合结构域,该第二结合结构域包含含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的抗CD3可变重链结构域以及含有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的抗CD3可变轻链结构域。例如,在一个实施例中,双特异性抗体构建体包含第一结合结构域,该第一结合结构域包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列,第二结合结构域,该第二结合结构域包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列。在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含SEQ ID NO:55中列出的氨基酸序列。

[0039] 在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含与MUC17结合的第一结合结构域,该第一结合结构域包含含有SEQ ID NO:155、164、173、或182的氨基酸序列的抗MUC17可变轻链结构域以及含有SEQ ID NO:154、163、172、或181的氨基酸序列的抗MUC17可变重链结构域,和第二结合结构域,该第二结合结构域包含含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的抗CD3可变重链结构域以及含有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的抗CD3可变轻链结构域。在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含SEQ ID NO:156、165、174或183中列出的氨基酸序列。

[0040] 在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含与c1dn18.2结合的第一结合结构域,该第一结合结构域包含含有SEQ ID NO:139或144的氨基酸序列的抗c1dn18.2可变轻链结构域以及含有SEQ ID NO:138或143的氨基酸序列的抗c1dn18.2可变重链结构域,第二结合结构域,该第二结合结构域包含含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的抗CD3可变重链结构域以及含有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的抗CD3可变轻链结构域。例如,在一个实施例中,双特异性抗体构建体包含第一结合结构域,该第一结合结构域包含SEQ ID NO:140或145的氨基酸序列,和第二结合结构域,该第二结合结构域包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列。在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含SEQ ID NO:141、142、146或147中列出的氨基酸序列。

[0041] 在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含与CD70结合的第一结合结构域,该第一结合结构域包含含有SEQ ID NO:130的氨基酸序列的抗CD70可变轻链结构域以及含有SEQ ID NO:129的氨基酸序列的抗CD70可变重链结构域,第二结合结构域,该第二结合结构域包含含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的抗CD3可变重链结构域以及含有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的抗CD3可变轻链结构域。在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含SEQ ID NO:131中列出的氨基酸序列。

[0042] 本披露的药物配制品包含缓冲液。在一些实施例中,该缓冲液是乙酸盐、谷氨酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、马来酸盐、组氨酸、磷酸盐、2-(N-吗啉代)乙磺酸盐或其组合。在一些实施例中,缓冲液在配制品中以从约5mM至约200mM(或约10mM至约50mM)的浓度范围存在。

[0043] 本披露的药物配制品包含糖。在一些实施例中,糖是单糖或二糖。在一些实施例中,糖是糖醇(例如山梨糖醇)。在一些实施例中,糖是蔗糖、海藻糖、甘露糖醇、山梨糖醇或其组合。在一些实施例中,糖以约从1%至约15%(w/V)(或约9%至约12%(w/V)或约5%至

约12% (w/V) 或约7%至约12% (w/V) 的浓度范围存在于配制品中。

[0044] 本披露的药物配制品包含表面活性剂。在一些实施例中,该表面活性剂是聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯80、泊洛沙姆188、泊洛沙姆407、曲拉通X-100、聚氧乙烯、PEG 3350、PEG 4000或其组合。在一些实施例中,表面活性剂以从0.004%至约0.5% (w/V) (或约0.001%至约0.01% (w/V)、或约0.001%至约0.5% (w/V) 或约0.004%至约0.01% (w/V)) 的浓度范围存在于配制品中。

[0045] 在一些实施例中,配制品的渗透压范围为约150mOsm至约500mOsm。在一些实施例中,配制品的渗透压不大于500mOsm/L、450mOsm/L、400mOsm/L或350mOsm/L。在一些实施例中,配制品接近等渗,例如250-350mOsm/L。

[0046] 在一些实施例中,药物配制品包含10mM谷氨酸、9% (w/V) 蔗糖和0.01% (w/V) 聚山梨醇酯80,并且其中药物配制品的pH为4.2。在一些实施例中,双特异性抗体构建体以从约10mg/mL至约100mg/mL的浓度范围存在于配制品中。在一些实施例中,双特异性抗体构建体以10mg/mL、11mg/mL、12mg/mL、13mg/mL、14mg/mL、15mg/mL、16mg/mL、17mg/mL、18mg/mL、19mg/mL、20mg/mL、21mg/mL、22mg/mL、23mg/mL、24mg/mL、25mg/mL、30mg/mL、35mg/mL、40mg/mL、45mg/mL或50mg/mL的浓度存在于配制品中。在一些实施例中,双特异性抗体以从约1000 µg至约200mg的量范围存在于配制品中。

[0047] 在一些实施例中,本披露的药物配制品是液体配制品。

[0048] 在另一个方面,本文描述了治疗有需要的受试者的癌症的方法,该方法包括向受试者施用本披露的配制品。

[0049] 应理解,虽然说明书中的多个实施例是使用“包含”语言呈现的,但在多种情况下,也可以使用“由……组成”或“基本上由……组成”语言来描述相关的实施例。本披露设想了被描述为“包含”一种特征的实施例,以包括“由所述特征组成”的实施例。应注意,术语“一种/一个”是指一种/一个或多种/多个,例如,“一种/一个免疫球蛋白分子”应理解为代表一种/一个或多种/多个免疫球蛋白分子。同样地,术语“一种/一个”、“一种或多种/一个或多个”以及“至少一种/至少一个 (at least one)”可互换地使用。

[0050] 还应理解,当描述值范围时,所描述的特征可以是在该范围内找到的单个值。例如,“从约pH 4至约pH 6的pH”可以是但不限于,pH 4、4.2、4.6、5.1、5.5等,以及这些值之间的任何值。另外,“从约pH 4至约pH 6的pH”不应被解释为意指所考虑配制品的pH在储存期间在pH 4至pH 6的范围内变化2个pH单位,而是指溶液的pH可以在该范围内挑选值,并且pH在约该pH下保持缓冲。

[0051] 当使用术语“约”时,其意指所列举数字加上或减去所列举数字的5%、10%、15%或更多。预期的实际变化可从上下文确定。

[0052] 在本文所述的任何范围内,该范围的端点包括在该范围内。然而,该描述还考虑了排除较低和/或较高端点的相同范围。从本申请的整体,包括附图和具体实施方式,本发明的另外的特征和变化对于本领域技术人员而言将是显而易见的,并且所有这些特征都旨在作为本发明的方面。同样,本文所述的本发明的特征可以重组成另外的实施例,这些实施例也旨在作为本发明的方面,无论这些特征的组合是否在上文作为本发明的一个方面或实施例具体提及。而且,只有本文所述的对本发明至关重要的限制才应被视为如此;本发明的缺少限制的变化(本文未描述为关键的)旨在作为本发明的方面。

[0053] 本文引用的所有参考文献通过引用以其整体特此并入。

附图说明

[0054] 图1提供的图表显示了在4°C的储存条件下,在t时间点0、一个月和三个月,在包含10mM谷氨酸盐、9%w/v蔗糖、0.01%w/v聚山梨醇酯80、pH 4.2的冻干配制品中,当通过尺寸排阻超高效液相色谱(SE-UHPLC)进行评估时,各自20mg/mL的BiTE®-I、BiTE®-C和BiTE®-G的高分子量(HMW)物质百分比。

[0055] 图2提供的图表显示了在4°C的储存条件下,在t时间点0、一个月和三个月,在包含10mM谷氨酸盐、9%w/v蔗糖、0.01%w/v聚山梨醇酯80、pH 4.2的液体配制品中,当通过尺寸排阻超高效液相色谱(SE-UHPLC)进行评估时,各自20mg/mL的BiTE®-I、BiTE®-C和BiTE®-G的高分子量(HMW)物质百分比。

具体实施方式

[0056] 尽管目前治疗性生物技术产品具有高质量,并且重组人蛋白质和内源性人蛋白质的抗体具有相似性,但蛋白质不稳定性仍然是一个重要问题。本领域迫切需要增加治疗性蛋白质的稳定性并减少聚集;并且优化的药物配制品可以有助于这样做。

[0057] 通常,如本文所述的抗体构建体以约1mg/mL(国际公开号W0 2018/204907)或最多约8mg/mL(国际公开号W0 2018/141910)的浓度储存和/或用于冻干配制品中。在较高浓度下,通常观察到聚集倾向。国际公开号W0 2018/204907中描述具有0.5mg/mL-20mg/mL抗体浓度的配制品包括有助于稳定双特异性抗体构建体的防腐剂(例如三氯叔丁醇或对羟苯甲酸甲酯或苯甲醇)。在一些情况下,通过其他方式实现稳定性,例如通过降低配制品的pH。例如,国际公开号W0 2018/141910披露,包含双特异性抗体构建体(5mg/mL)且具有低pH(即pH 4.0)的配制品比在更碱性的pH(例如pH 6或更高)下具有相同抗体浓度的配制品更稳定。因此,低pH有助于配制品的稳定性。然而,如本文所解释的,包含高浓度双特异性抗体构建体(例如,20mg/mL)的配制品(液体和冻干二者)在不同时间点,在4°C和40°C二者下,均出乎意料地稳定(例如,具有高分子量(HMW)物质的低百分比),不需要添加防腐剂或其他稳定剂或具有更酸性的pH。本文披露的稳定的高浓度配制品优于本领域已知的配制品,因为省略药物配制品中的非必需组分(例如防腐剂或充当稳定剂的其他组分)是有益的。

[0058] 本披露提供了包含高浓度的双特异性抗体构建体(例如BiTE®分子)的稳定配制品,其中小于大约2%的双特异性抗体构建体以高分子量(HMW)物质的形式存在于配制品中。

[0059] 在本披露中,术语“稳定性”或“稳定化”涉及药物配制品的整体稳定性,并特别地涉及活性成分(例如双特异性抗体构建体)本身的稳定性,特别是在配制、填充、运输、储存和施用期间。“稳定的配制品”是其中的双特异性抗体构建体在储存后和加工过程(例如冷冻/解冻、机械混合和冻干)中基本上保持其物理和/或化学完整性和生物活性的配制品。蛋白质稳定性可以通过形成高分子量(HMW)物质、失去酶活性、产生肽片段以及改变电荷特征来测量。

[0060] 如本文所用,术语“聚集”是指分子之间的直接相互吸引,例如经由范德华力或化

学键合。特别地,聚集被理解为蛋白质积聚和凝聚在一起。聚集体可包括无定形聚集体、寡聚体,并且典型地称为高分子量(HMW)物质,即,具有比非聚集分子的产物分子更高分子量的分子。

[0061] 本文使用的术语“(蛋白质)聚集体”通常涵盖较高分子量的蛋白质物质,如“寡聚体”或“多聚体”,而不是所希望的确定物质(例如单体)。该术语在本文中可与术语“高分子量”物质和“HMW”互换地使用。蛋白质聚集体的大小(从小(二聚体)到大组件(亚可见或甚至可见颗粒)以及直径范围从纳米到微米)、形态(近似球状到针状)、蛋白质结构(天然相比于非天然/变性)、分子间键合的类型(共价相比于非共价)、可逆性和溶解性通常不同。可溶性聚集体覆盖约1至100nm的大小范围,并且蛋白质颗粒覆盖亚可见(约0.1-100nm)和可见(>100nm)范围。所有上述类型的蛋白质聚集体通常涵盖在该术语中。因此,术语“(蛋白质)聚集体”是指两种或更多种蛋白质单体的所有种类物理缔合或化学连接的非天然种类。

[0062] 如本文所用,术语“低分子量(LMW)”物质是指双特异性抗体构建体的片段。

[0063] 如本文所用,术语“药物配制品”涉及适于向有需要的受试者施用的配制品。术语“受试者”或“个体”或“动物”或“患者”在本文中可互换地使用,是指任何希望施用本发明的药物配制品的受试者,特别是哺乳动物受试者。哺乳动物受试者包括人、非人灵长类动物、狗、猫、豚鼠、兔、大鼠、小鼠、马、牛、母牛等,优选人。本披露的药物配制品是稳定的和药学上可接受的,即能够引发所希望的治疗效果,而不会在施用药物配制品的受试者中引起显著不希望的局部或全身性作用。本发明的药学上可接受的配制品可以是无菌的。具体地,术语“药学上可接受的”可以意指由管理机构或其他受普遍承认的药典批准在动物中使用,并且更特别地在人中使用,但不限于由管理机构批准的那些。

[0064] 在一些实施例中,本披露描述了配制品,其包含至少10mg/mL的量的与人T细胞上的CD3结合的双特异性抗体构建体、缓冲液、糖和表面活性剂,其中该配制品具有的pH范围是从4-6。在一些实施例中,双特异性抗体构建体以这样的方式共同接合CD3和以下中的一种:人CDH19、人MSLN、人DLL3、人FLT3、人EGFRv111、人BCMA、人PSMA、人CD33、人CD19、人CD70、人CLDN18.2或人MUC17,以便暂时将恶性细胞与T细胞连接,从而诱导T细胞介导的对结合的恶性细胞的杀伤。

[0065] 配制品的各个方面描述如下。节标题的使用仅仅是为了便于阅读,而不是旨在限制本身。整个文件旨在被视为统一的披露,并且应理解,可以考虑本文所述的特征的所有组合。

[0066] 抗原结合蛋白

[0067] “抗原结合蛋白”是包含结构域的蛋白质,该结构域与特定的靶抗原(如CD3和/或CDH19、MSLN、DLL3、FLT3、EGFRv111、BCMA、PSMA、CD33、CD19、CD70、CLDN18.2、或MUC17)结合。抗原结合蛋白包含支架或框架部分,其允许抗原结合结构域采用促进抗原结合蛋白与抗原结合的构象。在示例性方面,抗原结合蛋白是抗体或免疫球蛋白,或抗原结合抗体片段。

[0068] 术语“抗体”是指完整的抗原结合免疫球蛋白。“抗体”是一种抗原结合蛋白。抗体可以是IgA、IgD、IgE、IgG、或IgM抗体,包括IgG1、IgG2、IgG3或IgG4中的任一种。在多个实施例中,完整抗体包含两条全长重链和两条全长轻链。抗体具有可变区和恒定区。在IgG形式中,可变区通常为约100-110或更多个氨基酸,包含三个互补决定区(CDR),主要负责抗原识别,并且与结合不同抗原的其他抗体差异很大。可变区通常包含至少三个重链CDR或三个轻

链CDR (Kabat等人,1991,Sequences of Proteins of Immunological Interest[免疫相关蛋白质序列],Public Health Service[公共卫生署]N.I.H.,贝塞斯达,马里兰州;还参见Chothia和Lesk,1987,J.Mol.Biol.[分子生物学杂志]196:901-917;Chothia等人,1989,Nature[自然]342:877-883),位于框架区内(由Kabat等人,1991指定框架区1-4、FR1、FR2、FR3、和FR4;还参见Chothia和Lesk,1987,同上)。恒定区允许抗体募集免疫系统的细胞和分子。

[0069] 在一些实施例中,配制品的抗体是双特异性抗体,即结合两种不同靶标的抗体(例如,CD3和不同第二靶标)。

[0070] 如本文所用,术语“双特异性”是指与两种不同靶抗原结合的抗体构建体,即,其包含第一结合结构域和第二结合结构域,其中该第一结合结构域与一种抗原或靶(例如,靶细胞表面抗原)结合,并且该第二结合结构域与另一种抗原或靶(例如,CD3)结合。因此,根据本披露的抗体构建体包含针对两种不同抗原或靶标的特异性。术语“靶细胞表面抗原”是指由细胞表达并且存在于细胞表面以使得为如本文所述的抗体构建体所接近的抗原结构。其可以是蛋白质,优选地蛋白质的细胞外部分,或碳水化合物结构,优选地蛋白质的碳水化合物结构,诸如糖蛋白。其优选地是肿瘤抗原。本发明还涵盖多特异性抗体构建体,诸如三特异性抗体构建体,后者包括三个结合结构域,或具有超过三种(例如四种、五种……)特异性的构建体。

[0071] 如本文所理解的双特异性抗体和/或抗体构建体包括但不限于传统的双特异性免疫球蛋白(例如,BsIgG)、包含附加的抗原结合结构域的IgG(例如,轻链或重链的氨基或羧基末端连接到另外的抗原结合结构域,如单结构域抗体或成对抗体可变结构域(例如,Fv或scFv)、BsAb片段(例如,双特异性单链抗体)、双特异性融合蛋白(例如,与效应子部分融合的抗原结合结构域)和BsAb缀合物。参见,例如,Spiess等人,Molecular Immunology[分子免疫学]67(2)部分A:97-106(2015),其描述了各种双特异性形式并通过引用并入文中。双特异性构建体的实例包括但不限于双抗体、单链双抗体、串联scFv、双特异性T细胞接合剂(BiTE®)形式(由通过接头连接的两个单链可变片段(scFv)组成的融合蛋白)、和Fab2双特异性抗体、以及包含全长抗体的工程化构建体。参见,例如,Chames和Baty,2009,mAbs[单克隆抗体]1[6]:1-9;和Holliger和Hudson,2005,Nature Biotechnology[自然生物技术]23[9]:1126-1136;Wu等人,2007,Nature Biotechnology[自然生物技术]25[11]:1290-1297;Michaelson等人,2009,mAbs[单克隆抗体]1[2]:128-141;国际专利公开号2009032782和2006020258;Zuo等人,2000,Protein Engineering[蛋白质工程]13[5]:361-367;美国专利申请公开号20020103345;Shen等人,2006,J Biol Chem[生物化学杂志]281[16]:10706-10714;Lu等人,2005,J Biol Chem[生物化学杂志]280[20]:19665-19672;以及Kontermann,2012Mabs[单克隆抗体]4(2):182,所有这些都明确地并入本文。

[0072] 在一些实施例中,本文所述的配制品包含双特异性抗体构建体,该双特异性抗体构建体包含与靶细胞表面抗原结合的第一结合结构域、与T细胞表面上的人CD3结合的第二结合结构域,以及任选地按氨基到羧基的顺序包含铰链-CH2结构域-CH3结构域-接头-铰链-CH2结构域-CH3结构域的第三结构域。在一些实施例中,第一结合结构域和第二结合结构域中的每一者包含VH区和VL区。

[0073] 如本文所用,术语“结合结构域”是指(特异性地)结合至靶分子(抗原)上的给定靶

表位或给定靶位点/与该靶表位或靶位点相互作用/识别该靶表位或靶位点的结构域,这些靶分子(抗原)例如分别为CDH19、MSLN、DLL3、FLT3、EGFRv111、BCMA、PSMA、CD33、CD19、CD70、CLDN18.2或MUC17以及CD3。第一结合结构域(识别例如CDH19、MSLN、DLL3、FLT3、EGFRv111、BCMA、PSMA、CD33、CD19、CD70、CLDN18.2或MUC17)的结构和功能,以及优选地还有第二结合结构域(识别CD3)的结构和/或功能是基于抗体,例如全长或完整免疫球蛋白分子的结构和/或功能,和/或是从抗体或其片段的可变重链(VH)和/或可变轻链(VL)结构域中提取。优选地,第一结合结构域的特征在于存在三个轻链CDR(即VL区的CDR1、CDR2和CDR3)和/或三个重链CDR(即VH区的CDR1、CDR2和CDR3)。第二结合结构域优选地还包含允许靶结合的抗体的最小结构要求。更优选地,第二结合结构域包含至少三个轻链CDR(即VL区的CDR1、CDR2和CDR3)和/或三个重链CDR(即VH区的CDR1、CDR2和CDR3)。设想第一结合结构域和/或第二结合结构域是通过噬菌体展示或文库筛选方法产生或可获得的,而不是通过将CDR序列从预先存在的(单克隆)抗体移植到支架中产生或可获得的。

[0074] 在一些实施例中,与靶细胞表面抗原结合的第一结合结构域和/或与CD3 ϵ 结合的第二结合结构域是人结合结构域。包含至少一个人结合结构域的抗体和抗体构建体避免了与具有非人(诸如啮齿动物(例如鼠类、大鼠、仓鼠或兔))可变区和/或恒定区的抗体或抗体构建体相关联的一些问题。这种啮齿动物来源的蛋白质的存在可以导致抗体或抗体构建体的快速清除,或者可以导致患者生成针对抗体或抗体构建体的免疫应答。为了避免使用啮齿动物衍生的抗体或抗体构建体,可以通过将人抗体功能引入到啮齿动物中以使啮齿动物产生完全人抗体来生成人或完全人抗体/抗体构建体。

[0075] 在一些实施例中,抗原结合蛋白包含单链抗体构建体。scFv包含可变重链、scFv接头和可变轻链结构域。任选地,可变轻链的C末端附接至scFv接头的N末端,该接头的C末端附接至可变重链的N末端(N-vh-接头-vl-C),虽然可以转换构型(N-vl-接头-vh-C)。可替代地,可变重链的C末端附接至scFv接头的N末端,该接头的C末端附接至可变轻链的N末端(N-vl-接头-vh-C),虽然可以转换构型(N-vh-接头-v-C)。因此,scFv的描绘和说明中特别包括的是任一取向的scFv。

[0076] 本披露的抗体构建体的至少两个结合结构域和可变结构域(VH/VL)可以包含或可以不包含肽接头(间隔肽)。根据本发明,术语“肽接头”包含这样的氨基酸序列:通过该氨基酸序列,本披露的抗体构建体的一个(可变和/或结合)结构域和另一(可变和/或结合)结构域的氨基酸序列彼此连接。肽接头也可以用于将第三结构域与本发明的抗体构建体的其他结构域融合。这种肽接头的基本技术特征在于它不包含任何聚合活性。适合的肽接头是在美国专利4,751,180和4,935,233或WO 88/09344中描述的那些,将其披露内容通过引用以其整体特此并入。肽接头也可用于将其他结构域或模块或区(如半衰期延长的结构域)附接到本文所述的双特异性抗体构建体。

[0077] 在一些实施例中,第三结构域包含“Fc”或“Fc区”或“Fc结构域”,该“Fc”或“Fc区”或“Fc结构域”是指包含除第一恒定区免疫球蛋白结构域之外的抗体的恒定区的多肽。因此,“Fc结构域”是指IgA、IgD和IgG的最后两个恒定区免疫球蛋白结构域、IgE和IgM的最后三个恒定区免疫球蛋白结构域、和在这些结构域的N末端的柔性铰链。对于IgA和IgM,Fc可以包括J链。对于IgG,Fc结构域包含免疫球蛋白结构域C γ 2和C γ 3(C γ 2和C γ 3)以及C γ 1(C γ 1)和C γ 2(C γ 2)之间的下铰链区。双特异性抗体构建体优选地是IgG抗体(其包括几个

亚类,包括但不限于IgG1、IgG2、IgG3、和IgG4)。尽管Fc区的边界可以变化,人IgG重链Fc区通常定义为在其羧基末端包括残基C226或P230,其中根据如在Kabat中的EU索引进行编号。在一些实施例中,对Fc区进行氨基酸修饰,例如,以改变与一种或多种Fc γ R受体或FcRn受体的结合。

[0078] 在一些实施例中,本文所述的配制品包含双特异性抗体构建体,该双特异性抗体构建体与人CD3和人CDH19、或人CD3和人MSLN、或人CD3和人DLL3、或人CD3和人FLT3、或人CD3和人EGFRvIII、或人CD3和人BCMA、或人CD3和PSMA、或人CD3和人CD33、或人CD3和人CD19、人CD3和人CD70、或人CD3和人MUC17、或人CD3和人CLDN18.2结合。

[0079] 在一些实施例中,双特异性抗体构建体的第一结合结构域包含以下列出的一组6个CDR:(a) SEQ ID NO:24-29, (b) SEQ ID NO:34-39, (c) SEQ ID NO:78-83, (d) SEQ ID NO:10-15, (e) SEQ ID NO:46-51, (f) SEQ ID NO:88-93, (g) SEQ ID NO:67-72, (h) SEQ ID NO:56-61, (i) SEQ ID NO:112-117, (j) SEQ ID NO:100-105, (k) SEQ ID NO:148-153、SEQ ID NO:157-162、或SEQ ID NO:166-171、或SEQ ID NO:175-180, (l) SEQ ID NO:132-137,或(m) SEQ ID NO:123-128。

[0080] 在一些实施例中,双特异性抗体构建体的第一结合结构域包含VH区,该VH区包含与SEQ ID NO:30、40、84、16、17、52、94、73、62、118、154、163、172、181、106、138、143、或129中列出的氨基酸序列具有至少90%同一性(例如,91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%同一性)的氨基酸序列。在一些实施例中,双特异性抗体构建体的第一结合结构域包含VH,该VH包含SEQ ID NO:30、40、84、16、17、52、94、73、62、118、154、163、172、181、106、138、143、或129中列出的氨基酸序列。

[0081] 在一些实施例中,双特异性抗体构建体的第一结合结构域包含VL区,该VL区包含与SEQ ID NO:31、41、85、18、19、53、95、74、63、119、155、164、173、182、107、139、144、或130中列出的氨基酸序列具有至少90%同一性(例如,91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%同一性)的氨基酸序列。在一些实施例中,双特异性抗体构建体的第一结合结构域包含VL,该VL包含SEQ ID NO:31、41、85、18、19、53、95、74、63、119、155、164、173、182、107、139、144、或130中列出的氨基酸序列。

[0082] 在一些实施例中,其中第一结合结构域包含(a) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:30中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:31中列出的氨基酸序列;(b) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:40中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:41中列出的氨基酸序列;(c) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:84中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:85中列出的氨基酸序列;(d) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:16或17中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:18或19中列出的氨基酸序列;(e) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:52中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:53中列出的氨基酸序列;(f) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:94中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:95中列出的氨基酸序列;(g) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:73中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:74中列出的氨基酸序列;(h) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:62中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:63中列出的氨基酸序列;(i) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:118中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:119中列出的氨基酸序列;(j) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:154、163、172、或181中列出

的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:155、164、173、或182中列出的氨基酸序列;(k) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:106中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:107中列出的氨基酸序列;(l) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:138或143中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:139或144中列出的氨基酸序列;或(m) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:129中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:130中列出的氨基酸序列。

[0083] 在一些实施例中,双特异性抗体构建体的第二结合结构域包含SEQ ID NO:1-6中列出的一组6个CDR。

[0084] 在一些实施例中,双特异性抗体构建体的第二结合结构域包含VH区,该VH区包含与SEQ ID NO:7中列出的氨基酸序列具有至少90%同一性(例如,91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%同一性)的氨基酸序列。在一些实施例中,双特异性抗体构建体的第二结合结构域包含VH,该VH包含SEQ ID NO:7中列出的氨基酸序列。

[0085] 在一些实施例中,双特异性抗体构建体的第二结合结构域包含VL区,该VL区包含与SEQ ID NO:8中列出的氨基酸序列具有至少90%同一性(例如,91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%同一性)的氨基酸序列。在一些实施例中,双特异性抗体构建体的第二结合结构域包含VL,该VL包含SEQ ID NO:8中列出的氨基酸序列。

[0086] 在一些实施例中,其中第二结合结构域包含(a) VH区,该VH区包含SEQ ID NO:7中列出的氨基酸序列,以及VL区,该VL区包含SEQ ID NO:8中列出的氨基酸序列。

[0087] 在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含与CD19结合的第一结合结构域,该第一结合结构域包含含有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的抗CD19可变轻链结构域以及含有SEQ ID NO:84的氨基酸序列的抗CD19可变重链结构域,第二结合结构域,该第二结合结构域包含含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的抗CD3可变重链结构域以及含有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的抗CD3可变轻链结构域。例如,在一个实施例中,双特异性抗体构建体包含第一结合结构域,该第一结合结构域包含SEQ ID NO:86的氨基酸序列,和第二结合结构域,该第二结合结构域包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列。在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含SEQ ID NO:87中列出的氨基酸序列。

[0088] 在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含与MSLN结合的第一结合结构域,该第一结合结构域包含含有SEQ ID NO:41的氨基酸序列的抗MSLN可变轻链结构域以及含有SEQ ID NO:40的氨基酸序列的抗MSLN可变重链结构域,第二结合结构域,该第二结合结构域包含含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的抗CD3可变重链结构域以及含有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的抗CD3可变轻链结构域。例如,在一个实施例中,双特异性抗体构建体包含第一结合结构域,该第一结合结构域包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列,和第二结合结构域,该第二结合结构域包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列。在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含SEQ ID NO:43、44或45中列出的氨基酸序列。

[0089] 在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含与DLL3结合的第一结合结构域,该第一结合结构域包含含有SEQ ID NO:74的氨基酸序列的抗DLL3可变轻链结构域以及含有SEQ ID NO:73的氨基酸序列的抗DLL3可变重链结构域,第二结合结构域,该第二结合结构域包含含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的抗CD3可变重链结构域以及含有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的抗CD3可变轻链结构域。例如,在一个实施例中,双特异性抗体构建体包含第一结合

结构域,该第一结合结构域包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列,和第二结合结构域,该第二结合结构域包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列。在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含SEQ ID NO:76或77中列出的氨基酸序列。

[0090] 在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含与FLT3结合的第一结合结构域,该第一结合结构域包含含有SEQ ID NO:63的氨基酸序列的抗FLT3可变轻链结构域以及含有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的抗FLT3可变重链结构域,第二结合结构域,该第二结合结构域包含含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的抗CD3可变重链结构域以及含有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的抗CD3可变轻链结构域。例如,在一个实施例中,双特异性抗体构建体包含第一结合结构域,该第一结合结构域包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列,第二结合结构域,该第二结合结构域包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列。在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含SEQ ID NO:65或66中列出的氨基酸序列。

[0091] 在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含与EGFRvIII结合的第一结合结构域,该第一结合结构域包含含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的抗EGFRvIII可变轻链结构域以及含有SEQ ID NO:30的氨基酸序列的抗EGFRvIII可变重链结构域,第二结合结构域,该第二结合结构域包含含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的抗CD3可变重链结构域以及含有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的抗CD3可变轻链结构域。例如,在一个实施例中,双特异性抗体构建体包含第一结合结构域,该第一结合结构域包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列,第二结合结构域,该第二结合结构域包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列。在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含SEQ ID NO:33中列出的氨基酸序列。

[0092] 在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含与BCMA结合的第一结合结构域,该第一结合结构域包含含有SEQ ID NO:95的氨基酸序列的抗BCMA可变轻链结构域以及含有SEQ ID NO:94的氨基酸序列的抗BCMA可变重链结构域,第二结合结构域,该第二结合结构域包含含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的抗CD3可变重链结构域以及含有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的抗CD3可变轻链结构域。例如,在一个实施例中,双特异性抗体构建体包含第一结合结构域,该第一结合结构域包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列,第二结合结构域,该第二结合结构域包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列。在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含SEQ ID NO:98或SEQ ID NO:97中列出的氨基酸序列。

[0093] 在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含与PSMA结合的第一结合结构域,该第一结合结构域包含含有SEQ ID NO:119或107的氨基酸序列的抗PSMA可变轻链结构域以及含有SEQ ID NO:118或106的氨基酸序列的抗PSMA可变重链结构域,第二结合结构域,该第二结合结构域包含含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的抗CD3可变重链结构域以及含有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的抗CD3可变轻链结构域。例如,在一个实施例中,双特异性抗体构建体包含第一结合结构域,该第一结合结构域包含SEQ ID NO:120或108的氨基酸序列,第二结合结构域,该第二结合结构域包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列。在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含SEQ ID NO:121、122、109、110或111中列出的氨基酸序列。

[0094] 在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含与CD33结合的第一结合结构域,该第一结合结构域包含含有SEQ ID NO:18或19的氨基酸序列的抗CD33可变轻链结构域以及含有SEQ ID NO:16或17的氨基酸序列的抗CD33可变重链结构域,第二结合结构域,该第二结合结构域包含含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的抗CD3可变重链结构域以及含有SEQ ID

NO:8的氨基酸序列的抗CD3可变轻链结构域。例如,在一个实施例中,双特异性抗体构建体包含第一结合结构域,该第一结合结构域包含SEQ ID NO:189或190的氨基酸序列,第二结合结构域,该第二结合结构域包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列。在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含SEQ ID NO:20、21、22或23中列出的氨基酸序列。

[0095] 在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含与CDH19结合的第一结合结构域,该第一结合结构域包含含有SEQ ID NO:53的氨基酸序列的抗CDH19可变轻链结构域以及含有SEQ ID NO:52的氨基酸序列的抗CDH19可变重链结构域,第二结合结构域,该第二结合结构域包含含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的抗CD3可变重链结构域以及含有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的抗CD3可变轻链结构域。例如,在一个实施例中,双特异性抗体构建体包含第一结合结构域,该第一结合结构域包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列,第二结合结构域,该第二结合结构域包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列。在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含SEQ ID NO:55中列出的氨基酸序列。

[0096] 在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含与MUC17结合的第一结合结构域,该第一结合结构域包含含有SEQ ID NO:155、164、173、或182的氨基酸序列的抗MUC17可变轻链结构域以及含有SEQ ID NO:154、163、172、或181的氨基酸序列的抗MUC17可变重链结构域,和第二结合结构域,该第二结合结构域包含含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的抗CD3可变重链结构域以及含有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的抗CD3可变轻链结构域。在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含SEQ ID NO:156、165、174或183中列出的氨基酸序列。

[0097] 在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含与c1dn18.2结合的第一结合结构域,该第一结合结构域包含含有SEQ ID NO:139或144的氨基酸序列的抗c1dn18.2可变轻链结构域以及含有SEQ ID NO:138或143的氨基酸序列的抗c1dn18.2可变重链结构域,第二结合结构域,该第二结合结构域包含含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的抗CD3可变重链结构域以及含有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的抗CD3可变轻链结构域。例如,在一个实施例中,双特异性抗体构建体包含第一结合结构域,该第一结合结构域包含SEQ ID NO:140或145的氨基酸序列,和第二结合结构域,该第二结合结构域包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列。在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含SEQ ID NO:141、142、146或147中列出的氨基酸序列。

[0098] 在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含与CD70结合的第一结合结构域,该第一结合结构域包含含有SEQ ID NO:130的氨基酸序列的抗CD70可变轻链结构域以及含有SEQ ID NO:129的氨基酸序列的抗CD70可变重链结构域,第二结合结构域,该第二结合结构域包含含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的抗CD3可变重链结构域以及含有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的抗CD3可变轻链结构域。在一些实施例中,双特异性抗体构建体包含SEQ ID NO:131中列出的氨基酸序列。

[0099] 在一些实施例中,配制品包含本文所述的抗原结合蛋白(例如,双特异性抗体构建体),其量的范围为从约10mg至约50mg(或从约10mg至约20mg、或约20mg至约50mg、或约15mg至约20mg、或约20mg至约55mg)。在一些实施例中,配制品包含约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、或约50mg的量的双特异性抗体构建体。

[0100] 在一些实施例中,配制品包含浓度范围为从约10mg/mL至约50mg/mL(或从约10mg/mL至约20mg/mL或从约15mg/mL至约20mg/mL)的抗原结合蛋白(例如双特异性抗体构建体)。在一些实施例中,配制品包含浓度为约10mg/mL、约11mg/mL、约12mg/mL、约13mg/mL、约

14mg/mL、约15mg/mL、约16mg/mL、约17mg/mL、约18mg/mL、约19mg/mL、约20mg/mL、约25mg/mL、约30mg/mL、约35mg/mL、约40mg/mL、约45mg/mL或约50mg/mL的双特异性抗体构建体。在一些实施例中，配制品包含浓度为约20mg/mL的双特异性抗体构建体。

[0101] 缓冲液

[0102] 本发明的药物配制品包含缓冲液，该缓冲液任选地可以是乙酸盐、谷氨酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、马来酸盐、组氨酸、磷酸盐、2-(N-吗啉代)乙磺酸盐或其组合。

[0103] 通常采用缓冲液来控制配制品中的pH。在一些实施例中，以一定浓度添加缓冲液使配制品的pH保持在约4至约6、或约4至5、或约4.2。pH对配制品的影响可以使用几种途径中的任何一种或多种来表征，如加速稳定性研究和量热筛选研究 (Remmele R.L.Jr., 等人, *Biochemistry* [生物化学], 38 (16) :5241-7 (1999))。

[0104] 选择配制品中存在的缓冲液系统以在生理学上相容并保持所希望的pH。缓冲液可以按约0.1mM和约1000mM (1M) 之间、或约5mM和约200mM之间、或约5mM至约100mM之间、或约10mM和约50mM之间的浓度存在。适合的缓冲液浓度涵盖约200mM或更低的浓度。在一些实施例中，配制品中的缓冲液以约190mM、约180mM、约170mM、约160mM、约150mM、约140mM、约130mM、约120mM、约110mM、约100mM、约80mM、约70mM、约60mM、约50mM、约40mM、约30mM、约20mM、约10mM或约5mM的浓度存在。在一些实施例中，缓冲液的浓度为至少0.1、0.5、0.7、0.8、0.9、1.0、1.2、1.5、1.7、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、500、700、或900mM。在一些实施例中，缓冲液的浓度为在1、1.2、1.5、1.7、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、30、40、50、60、70、80、或90mM和100mM之间。在一些实施例中，缓冲液的浓度为在5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、30、或40mM和50mM之间。在一些实施例中，缓冲液的浓度为约10mM。

[0105] 表面活性剂

[0106] 本文所述的药物配制品包含表面活性剂。示例性表面活性剂包括但不限于聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯80、泊洛沙姆188、泊洛沙姆407、曲拉通X-100、聚氧乙烯、PEG 3350、PEG 4000或其组合。

[0107] 本文所述的药物配制品包含单独的或呈不同比率的混合物的至少一种表面活性剂。在一些实施例中，配制品包含浓度为约0.001%至约5%w/v (或约0.001%至约0.5%、或约0.004%至约0.5%w/v、或约0.001%至约0.01%w/v或约0.004%至约0.01%w/v) 的表面活性剂。在一些实施例中，配制品包含浓度为至少0.001%、至少0.002%、至少0.003%、至少0.004%、至少0.005%、至少0.007%、至少0.01%、至少0.05%、至少0.1%、至少0.2%、至少0.3%、至少0.4%、至少0.5%、至少0.6%、至少0.7%、至少0.8%、至少0.9%、至少1.0%、至少1.5%、至少2.0%、至少2.5%、至少3.0%、至少3.5%、至少4.0%、或至少4.5%w/v的表面活性剂。在一些实施例中，配制品包含浓度为约0.001%至约0.5%w/v的表面活性剂。在一些实施例中，配制品包含浓度为约0.001%至约0.01%w/v的表面活性剂。在一些实施例中，配制品包含浓度为约0.001%、约0.002%、约0.003%、约0.004%、约0.005%、约0.006%、约0.007%、约0.008%、约0.009%、约0.01%、约0.05%、约0.1%、约0.2%、约0.3%、约0.4%至约0.5%w/v的表面活性剂。在一些实施例中，配制品包含以约0.001%至约0.01%w/v的

浓度掺入的表面活性剂。在一些实施例中，表面活性剂是聚山梨醇酯80，聚山梨醇酯80以约0.01%w/v的浓度存在。

[0108] 糖

[0109] 本文所述的药物配制品含糖。在一些实施例中，糖是单糖或二糖。在一些实施例中，该糖是葡萄糖、半乳糖、果糖、木糖、蔗糖、乳糖、麦芽糖、海藻糖、山梨糖醇、甘露糖醇或木糖醇或其组合。

[0110] 在一些实施例中，药物配制品包含浓度为约0.01%至约40%w/v、或约0.1%至约20%w/v、或约1%至约15%、或约5%至约12%、或约7%至约12%w/v的糖。在一些实施例中，药物配制品包含浓度为至少0.5%、至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少30%、或至少40%w/v的至少一种糖。在一些实施例中，药物配制品包含浓度为约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约11%、约12%、约13%、约14%、或约15%w/v的至少一种糖。在一些实施例中，药物配制品包含浓度为约1%至约15%w/v的至少一种糖。在又一个实施例中，药物配制品包含浓度为约7%、约7.5%、约8%、约8.5%、约9%、约9.5%、约10%、约10.5%、约11%、约11.5%、或约12%w/v的至少一种糖。在一些实施例中，药物配制品包含浓度为约7%至约12%w/v的至少一种糖。在一些实施例中，至少一种糖在配制品中的浓度为约9%w/v。在一些实施例中，糖是蔗糖，并且在配制品中以从约9%w/v至约12%w/v的范围存在。

[0111] 在优选的实施例中，药物配制品包含10mM谷氨酸、9% (w/V) 蔗糖和0.01% (w/V) 聚山梨醇酯80，其中药物配制品的pH为4.2。在一些实施例中，该配制品是冻干的。

[0112] 稳定性

[0113] 双特异性抗体构建体配制品的稳定性可以按几种方式进行量化。在一些实施例中，抗体配制品的稳定性通过尺寸排阻高效液相色谱(SE-HPLC)、尺寸排阻超高效液相色谱(SE-UHPLC)、阳离子交换高效液相色谱(CE-HPLC)、动态光散射、分析超离心(AUC)、场流分离(FFF)、等电聚焦以及离子交换色谱(IEX)来表征。在一些实施例中，抗体配制品的稳定性通过部分解离来表征，如通过十二烷基硫酸钠的毛细管电泳(CE-SDS)和/或十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)测量的。在一些实施例中，配制品的稳定性通过还原型毛细管电泳-十二烷基硫酸钠(rCE-SDS)评估。rCE-SDS方法在还原条件下分离出重链(HC)、轻链(LC)、非糖基化的HC(NGHC)和其他次要的峰物质和基团。

[0114] 在一些实施例中，配制品的稳定性特征在于在不同时间点的储存条件后双特异性抗体构建体的高分子量(HMW)物质的量，或在于双特异性抗体构建体的HMW物质的量的增加速率。在一些实施例中，在大约4°C或40°C下储存一周、两周、一个月、三个月、六个月或十二个月时确定HMW物质的量。在一些实施例中，在大约4°C或40°C下储存一周、两周、一个月、三个月、六个月或十二个月时确定HMW物质的增加速率。在一些实施例中，通过SE-UHPLC来测量配制品中的双特异性抗体构建体的HMW物质。

[0115] 双特异性抗体构建体的稳定性和配制品保持双特异性抗体构建体的稳定性的能力，可以在延长的时间段(例如，数周或数月)内评估。在配制品的上下文中，稳定的配制品是其中的双特异性抗体构建体在储存后和加工过程(例如冷冻/解冻、机械混合和冻干)中

基本上保持其物理和/或化学完整性和生物活性的配制品。例如,可以通过测量高分子量(HMW)聚集体形成、电荷特征的改变以及颗粒大小的变化的水平和/或速率来评估双特异性抗体构建体稳定性。

[0116] 在一些实施例中,如本文所述的双特异性抗体构建体的任何特定物质,如完整BiTE®分子或主要物质、或高分子量(HMW)物质(即,聚集体)、或低分子量(LMW)物质(即,片段)的相对值是相对于总产物的各自的值来表示的。例如,在一些实施例中,该配制品是冻干配制品,并且2.5%或更少(例如,2.5%、或2%、或1.9%、或1.8%、或1.7%、或1.6%、或1.5%、或1.4%、或1.3%、或1.2%、或1.1%、或1%、或0.5%)的双特异性抗体构建体在冻干配制品中作为HMW物质存在。在一些实施例中,在4°C下储存一个月或更久(例如,持续一个月、持续三个月、或持续六个月)后,HMW物质的量在冻干配制品中增加少于1%(例如,0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%)。在一些实施例中,在4°C下储存一个月或更久(例如,持续一个月、持续三个月、或持续六个月)后,HMW物质的量在配制品中增加大约0.1%和0.4%(例如,0.1%、0.2%、0.3%、或0.4%)之间。在一些实施例中,在40°C下储存一周或更久(例如,持续一周、持续两周、持续一个月或持续三个月)后,HMW物质的量在冻干配制品中增加小于1%(例如,0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%)。在一些实施例中,在40°C下储存一周或更久(例如,持续一周、持续两周、持续一个月、或持续三个月)后,HMW物质的量在冻干配制品中增加大约0.1%和0.7%(例如,0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%或0.7%)之间。在一些实施例中,通过SE-UHPLC来测量配制品中的双特异性抗体构建体的HMW物质。

[0117] 在一些实施例中,配制品的稳定性特征在于在不同时间点的储存条件下双特异性抗体构建体的低分子量(LMW)物质的量,或在于双特异性抗体构建体的LMW物质的量的增加速率。在一些实施例中,在大约4°C或40°C下储存一周、两周、一个月、三个月、六个月或十二个月时确定LMW物质的量。在一些实施例中,在大约4°C或40°C下储存一周、两周、一个月、三个月、六个月或十二个月时确定LMW物质的增加速率。在一些实施例中,通过还原型毛细管电泳-十二烷基硫酸钠(rCE-SDS)来测量配制品中的双特异性抗体构建体的LMW物质。在一些实施例中,通过尺寸排阻色谱(SEC)来测量配制品中的双特异性抗体构建体的LMW物质。

[0118] 在一些实施例中,少于2%(例如,1.9%、1.8%、1.7%、1.6%、1.5%、1.4%、1.3%、1.2%、1.1%、1%、或0.5%)的双特异性抗体构建体在冻干配制品中作为低分子量(LMW)物质存在。在一些实施例中,在4°C下储存一个月或更久(例如,持续一个月、持续三个月、或持续六个月)后,LMW物质的量在冻干配制品中增加少于2%(例如,1.9%、1.8%、1.7%、1.6%、1.5%、1.4%、1.3%、1.2%、1.1%、1%、或0.5%)。在一些实施例中,在4°C下储存一个月或更久(例如,持续一个月、持续三个月、或持续六个月)后,LMW物质的量在配制品中增加大约0.1%和0.7%(例如,0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%或0.7%)之间。在一些实施例中,在40°C下储存一周或更久(例如,持续一周、持续两周、持续一个月或持续三个月)后,LMW物质的量在冻干配制品中增加小于1%(例如,0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%)。在一些实施例中,在40°C下储存一周或更久(例如,持续一周、持续两周、持续一个月、或持续三个月)后,LMW物质的量在冻干配制品中增加大约0.1%和0.7%(例如,0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%或0.7%)之间。在一些实施例中,通过尺寸排阻色谱(SEC)来测量配制品中的双特异性抗体构建体的LMW物质。在

一些实施例中,通过还原型毛细管电泳-十二烷基硫酸钠(rCE-SDS)来测量配制品中的双特异性抗体构建体的LMW物质。

[0119] 在一些实施例中,完整BiTE®分子(即,主峰物质)在冻干配制品中的百分比大于配制品中总蛋白质含量的95%。

[0120] 在一些实施例中,冻干配制品在约4°C下储存一个月后是稳定的,并且当储存至少一个月时,HMW物质的量在配制品中增加大约0.1%至0.7%(例如,0.1%、或0.2%、或0.3%、或0.4%、或0.5%、或0.6%、或0.7%)之间。在一些实施例中,冻干配制品在约4°C下储存三个月后是稳定的,并且当储存至少三个月时,HMW物质的量在配制品中增加大约0.0%至0.2%(例如,0%、或0.1%、或0.2%)之间。在一些实施例中,冻干配制品在约4°C下储存六个月后是稳定的,并且当储存至少六个月时,HMW物质的量在配制品中增加大约0.0%至0.4%(例如,0%、或0.1%、或0.2%、或0.3%、或0.4%)之间。在一些实施例中,通过SE-UHPLC来测量配制品中的双特异性抗体构建体的HMW物质。

[0121] 在一个实施例中,冻干配制品在约4°C下储存一个月、三个月和六个月后是稳定的,并且完整BiTE®分子的百分比高于总蛋白含量的95%。

[0122] 在一些实施例中,该配制品是液体配制品,并且少于3%(例如,2.5%或2%,或1.5%,或1%,或0.5%)的双特异性抗体构建体在液体配制品中作为HMW物质存在。在一些实施例中,在4°C下储存一个月或更久(例如,持续一个月、持续三个月、持续六个月、或持续一年后),HMW物质的量在液体配制品中增加小于3%(例如,3%、2.5%、2%、1%、或0.5%)。在一些实施例中,在4°C下储存一个月或更久(例如,持续一个月、持续三个月、持续六个月或持续一年后),HMW物质的量在配制品中增加大约0.1%和1%(例如,0.1%、或0.2%、或0.3%、或0.4%、或0.5%、或0.6%、或0.7%、或0.8%、或0.9%、或1%)之间。在一些实施例中,在40°C下储存一周或更久(例如,持续一周、持续两周、持续一个月或持续三个月)后,HMW物质的量在液体配制品中增加小于5%(例如,4.5%、或4%、或3.5%、或3%、或2.5%、或2%、或1.5%、或1%、或0.5%)。在一些实施例中,在40°C下储存一周或更久(例如,持续一周、持续两周、持续一个月、或持续三个月)后,HMW物质的量在液体配制品中增加大约0.1%和5%(例如,0.1%、或0.2%、或0.3%、或0.4%、或0.5%、或0.6%、或0.7%、或0.8%、或0.9%、或1%、或1.5%、或2%、或2.5%、或3%、或3.5%、或4%、或4.5%或5%)之间。在一些实施例中,通过SE-UHPLC来测量配制品中的双特异性抗体构建体的HMW物质。

[0123] 在一些实施例中,少于2%(例如,1.9%、或1.8%、或1.7%、或1.6%、或1.5%、或1.4%、或1.3%、或1.2%、或1.1%、或1%、或0.9%、或0.8%、或0.7%、或0.6%、或0.5%)的双特异性抗体构建体,在液体配制品中作为低分子量(LMW)物质存在。在一些实施例中,在4°C下储存一个月或更久(例如,持续一个月、持续三个月、持续六个月、或持续十二个月)后,LMW物质的量在液体配制品中增加少于2%(例如,1.9%、或1.8%、或1.7%、或1.6%、或1.5%、或1.4%、或1.3%、或1.2%、或1.1%、或1%、或0.5%、0.4%、或0.3%、或0.2%或0.1%)。在一些实施例中,在4°C下储存一个月或更久(例如,持续一个月、持续三个月、持续六个月、或持续十二个月)后,LMW物质的量在液体配制品中增加大约0.1%和0.7%(例如,0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%或0.7%)之间。在一些实施例中,在40°C下储存一周或更久(例如,持续一周、持续两周、持续一个月或持续三个月)后,LMW物质的量在液体配制品中增加小于7%(例如,6%、或5%、或4%、或3%、或2%、或1%、或0.9%、0.8%、0.7%、

0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%)。在一些实施例中,在40℃下储存一周或更久(例如,持续一周、持续两周、持续一个月、或持续三个月)后,LMW物质的量在冻干配制品中增加大约0.1%和7%(例如,0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、或0.7%、或0.8%、或0.9%、或1%、或1.5%、或2%、或3%、或5%、或6%、或7%)之间。在一些实施例中,通过尺寸排阻色谱(SEC)来测量配制品中的双特异性抗体构建体的LMW物质。在一些实施例中,通过rCE-SDS来测量配制品中的双特异性抗体构建体的LMW物质。

[0124] 在一些实施例中,完整BiTE®分子(即,主峰物质)在液体配制品中的百分比大于配制品中总蛋白质含量的96%。

[0125] 在一些实施例中,液体配制品在约4℃下储存一个月后是稳定的,并且当储存至少一个月时,HMW物质的量在配制品中增加大约0.1%至0.4%(例如,0.1%、或0.2%、或0.3%、或0.4%)之间。在一些实施例中,液体配制品在约4℃下储存三个月后是稳定的,并且当储存至少三个月时,HMW物质的量在配制品中增加大约0.0%至0.3%(例如,0%、或0.1%、或0.2%、或0.3%)之间。在一些实施例中,液体配制品在约4℃下储存六个月后是稳定的,并且当储存至少六个月时,HMW物质的量在配制品中增加大约0.0%至0.6%(例如,0%、或0.1%、或0.2%、或0.3%、或0.4%、或0.5%、或0.6%)之间。在一些实施例中,液体配制品在约4℃下储存十二个月后是稳定的,并且当储存至少十二个月时,HMW物质的量在配制品中增加大约0.0%至0.2%(例如,0%、或0.1%、或0.2%)之间。在一些实施例中,通过SE-UHPLC来测量配制品中的双特异性抗体构建体的HMW物质。

[0126] 在一个实施例中,冻干配制品在约4℃下储存一个月、三个月、六个月、和十二个月后是稳定的,并且完整BiTE®分子的百分比高于总蛋白含量的96%。

[0127] 本文所述的配制品的稳定性也可以通过电荷分布来表征,例如抗体的电荷变体峰的量变化。例如,在一些实施例中,当在4℃下储存至少一个月(例如,持续一个月、三个月、六个月或十二个月)时,配制品中的酸性峰(例如,脱酰胺化,具有相对较低的等电点(pI)的电荷变体)的量增加少于2%(例如,2%、1.9%、1.8%、1.7%、1.6%、1.5%、1.4%、1.3%、1.2%、1.1%、1.0%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、或更少)。在一些实施例中,当在4℃下储存至少一个月(例如,持续一个月、三个月、六个月或十二个月)时,配制品中的碱性峰(例如,具有相对较高的pI的电荷变体)的量增加小于6%(例如,6%、5%、4%、3%、2%或1%)。在一些实施例中,该配制品是冻干配制品,并且当在4℃下储存至少一个月时,配制品中的主峰的量降低少于4%(例如,4%、3.5%、3%、2.5%、2%、1%或更少)。在一些实施例中,当在4℃下储存至少三个月时,冻干配制品中的主峰的量降低小于6%(例如,6%、5%、4%、3.5%、3%、2.5%、2%或更少)。在一些实施例中,当在4℃下储存至少六个月时,冻干配制品中的主峰的量降低少于9%(例如,9%、8%、7%、6%、5%、4%、3.5%、3%、2.5%、2%或更少)。在一些实施例中,当在4℃下储存至少十二个月时,冻干配制品中的主峰的量降低少于9%(例如,9%、8%、7%、6%、5%、4%、3.5%、3%、2.5%、2%或更少)。

[0128] 在一些实施例中,当在40℃下储存至少一周(例如,持续一周、两周、一个月或三个月)时,配制品中的酸性峰的量增加少于30%(例如,30%、25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、4%、4%、3%、2%、1%或更少)。在一些实施例中,当在40℃下储存至少一周(例如,持续一周、两周、一个月或三个月)时,配制品中的碱性峰(例如,具有相对较高的pI的电荷变体)的量增加少于15%(例如,15%、10%、9%、8%、7%、6%、4%、4%、3%、2%、1%或

更少)。在一些实施例中,该配制品是冻干配制品,并且当在4℃下储存至少一个月时,配制品中的主峰的量降低少于4%(例如,4%、3.5%、3%、2.5%、2%、1%或更少)。在一些实施例中,当在4℃下储存至少三个月时,冻干配制品中的主峰的量降低少于6%(例如,6%、5%、4%、3.5%、3%、2.5%、2%或更少)。

[0129] 配制品的治疗用途

[0130] 本文所述的配制品可用作在有需要的受试者中治疗、改善癌症的药物配制品。术语“有需要的受试者”或“需要治疗的那些”包括已经患有障碍的那些以及有待预防障碍的那些。有需要的受试者或“患者”包括接受预防性或治疗性治疗的人和其他哺乳动物受试者。术语“治疗”是指治疗性治疗和预防性(prophylactic或preventative)措施两者。治疗包括将配制品应用或施用至来自具有疾病/障碍、疾病/障碍的症状或对疾病/障碍的倾向的患者的身体、分离的组织或细胞,目的是治疗、治愈、缓解、减轻、改变、补救、减轻、改善或影响疾病、疾病的症状或向疾病的倾向。

[0131] 如本文使用的,术语“改善”是指通过将包含本文所述的抗原结合蛋白的配制品施用有需要的受试者,对患有如下文指明的肿瘤或癌症或转移性癌症的患者的疾病状态的任何改进。这种改善还可以被视为减缓或停止患者的肿瘤或癌症或转移性癌症的进展。本文使用的术语“防止”意指通过将包含本文所述的抗原结合蛋白(即双特异性抗体构建体)的配制品施用于有需要的受试者,避免患有如下文所述的肿瘤或癌症或转移性癌症的患者的发病或复发。

[0132] 本披露提供了一种治疗癌症的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所述的重组蛋白或药物配制品。在某些实施例中,该受试者是人类。在某些实施例中,癌症是实体瘤。

[0133] 在一些实施例中,该癌症是脑癌、膀胱癌、乳腺癌、透明细胞肾癌、子宫颈癌、结肠和直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、头/颈鳞状细胞癌、唇和口腔癌、肝癌、肺鳞状细胞癌、黑色素瘤、间皮瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、非黑色素瘤皮肤癌、卵巢癌、口腔癌、胰腺癌、前列腺癌、肾细胞癌、肉瘤、小细胞肺癌(SCLC)、头颈部鳞状细胞癌(SCCHN)、三阴性乳腺癌或甲状腺癌。

[0134] 在一些实施例中,该癌症是肾上腺皮质肿瘤、腺泡状软组织肉瘤、癌、软骨肉瘤、结直肠癌、韧带样瘤、促结缔组织增生性小圆细胞瘤、内分泌肿瘤、内胚窦瘤、上皮样血管内皮瘤、尤文肉瘤、生殖细胞肿瘤、肝母细胞瘤、肝细胞癌、黑色素瘤、肾瘤、成神经细胞瘤、非横纹肌肉瘤软组织肉瘤(NRSTS)、骨肉瘤、椎旁肉瘤、肾细胞癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、滑膜肉瘤或威尔姆氏瘤。

[0135] 在一些实施例中,该癌症是急性成淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、或慢性髓性白血病(CML)。

[0136] 在一些实施例中,该癌症是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤(HL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、多发性骨髓瘤(MM)、骨髓增生异常综合征(MDS)、非霍奇金淋巴瘤(NHL)或小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)。

[0137] 实际上,可以治疗的癌症包括但不限于腺泡状横纹肌肉瘤,骨癌,肛门、肛管或肛肠癌,眼癌,肝内胆管癌,关节癌,颈、胆囊或胸膜癌,鼻、鼻腔或中耳癌,口腔癌,外阴癌,食管癌,胃肠道类癌肿瘤,下咽癌,喉癌,鼻咽癌,腹膜、网膜和肠系膜癌,咽癌,小肠癌,软组织

癌,胃癌,睾丸癌,输尿管癌和膀胱癌。

[0138] 施用途径

[0139] 优选地,药物配制品通过胃肠外施用,例如静脉内、皮下、或肌肉内施用。肠胃外施用可以通过注射,例如推注注射,或通过输注,例如连续输注来实现。施用可通过贮库实现长期释放。在一些实施例中,通过初始推注、随后连续输注以维持药物产品的治疗循环水平静脉内施用配制品。在一些实施例中,配制品以一次性剂量施用。可以使用医疗装置施用药物配制品。用于施用药物配制品的医疗装置的实例描述于美国专利号4,475,196;4,439,196;4,447,224;4,447,233;4,486,194;4,487,603;4,596,556;4,790,824;4,941,880;5,064,413;5,312,335;5,312,335;5,383,851;和5,399,163中。

[0140] 在一些实施例中,该配制品是冻干配制品,其在施用之前被无菌水或用于注射的适合的稀释剂重构。

[0141] 本披露还考虑了不间断地施用适合的配制品。作为非限制性实例,可以通过患者佩戴的小泵系统实现不间断或基本上不间断的给药,即连续给药,所述小泵系统用于计量治疗剂进入患者体内的流入量。药物配制品可以通过使用所述泵系统施用。这种泵系统在本领域中通常是已知的,并且通常依赖于含有待输注的治疗剂的药筒的定期更换。当在这种泵系统中更换药筒时,治疗剂不间断流入患者体内可能会发生暂时中断。在这种情况下,药筒替换之前的施用阶段和药筒替换之后的施用阶段仍将被认为在药物手段的含义内,并且本发明的方法一起构成这种治疗剂的一次“不间断施用”。

[0142] 配制品的连续或不间断施用可以通过流体递送装置或小泵系统进行静脉内或皮下施用,该流体递送装置或小泵系统包括用于驱动流体离开储存器的流体驱动机制和用于致动该驱动机制的致动机制。用于皮下施用的泵系统可以包括用于穿透患者皮肤并将适合的配制品递送到患者体内的针或套管。所述泵系统可以独立于静脉、动脉或血管直接固定或附接至患者的皮肤,从而允许泵系统与患者皮肤之间的直接接触。泵系统可以附接至患者的皮肤上24小时至数天。泵系统可以是小尺寸的,其中储器适用于小体积。作为非限制性实例,待施用的适合的药物配制品的储器容积可以为0.1至50ml。

[0143] 试剂盒

[0144] 作为一个另外的方面,本文所述的是包含一种或多种本文所述的药物配制品的药剂盒,所述药物配制品以利于用于施用受试者的方式包装。在一个实施例中,此类药剂盒包括本文所述的配制品(例如,包含其中描述抗体的配制品),所述配制品包装在容器中,例如在密封瓶、小管、单次使用或多次使用的小瓶、预填充式注射器、或预填充式注射装置中,所述药剂盒任选地具有贴附于容器上或包括在包装中的标签,该标签描述了化合物或配制品在实践该方法中的用途。在一个方面,该配制品被包装为一个单位剂型。该药剂盒可以进一步包括适于根据具体的施用途径施用该配制品的装置。优选地,药剂盒含有描述本文所述的抗体或本文所述的配制品的用途的标签。

[0145] 本文所述的药物配制品能以多种形式配制,例如,以固体、液体、冷冻、气体或冻干形式,并且尤其可以是软膏、乳膏、透皮贴剂、凝胶、粉末、片剂、溶液,气溶胶、颗粒、丸剂、悬浮液、乳液、胶囊、糖浆、液体、酞剂、提取物、酞剂或流体提取物形式。

[0146] 通常,对于本发明的药物配制品,可以想到多种储存和/或剂型,这取决于预期的施用途径、递送型式和所希望的剂量(参见,例如Remington's Pharmaceutical Sciences

[雷明顿药物科学],第22版,Oslo,A.,编辑,(2012))。技术人员将意识到,特定剂型的这种选择可以例如影响抗体的物理状态、稳定性、体内释放速率和体内清除速率。

[0147] 例如,药物配制品中的主要媒介物或载体在自然界中可以是水性或非水性的。适合的媒介物或载体可以是注射用水、生理盐水溶液或人造脑脊液,可能补充有配制品中常见的用于肠胃外施用的其他物质。中性缓冲盐水或与血清白蛋白混合的盐水是另外的示例性媒介物。

[0148] 实例

[0149] 实例1-液体配制品和冻干配制品随时间的稳定性

[0150] 通过尺寸排阻高效液相色谱(SE-HPLC)和阳离子交换高效液相色谱(CE-HPLC)评估以下配制品的稳定性:

[0151] 液体配制品:20mg/mL BiTE®分子、10mM L-谷氨酸、9% (w/v) 蔗糖、0.01% (w/v) 聚山梨醇酯80,pH 4.2

[0152] 冻干配制品:20mg/mL BiTE®分子、10mM L-谷氨酸、9% (w/v) 蔗糖、0.01% (w/v) 聚山梨醇酯80,pH 4.2

[0153] 下表1提供了在4°C下储存持续时间0、一个月、三个月、6个月和12个月后,通过SE-HPLC评估的冻干配制品和液体配制品的高分子量(HMW)峰百分比、主峰(单体)百分比、和低分子量(LMW)物质峰百分比数据。

[0154] 表1.

4°C				
样品	时间点	%HMW	%主峰	%LMW
BiTE®-I 液体	0	1.3	97.2	1.5
	1M	1.5	96.7	1.8
	3M	1.6	96.4	2.0
	6M	1.9	96.4	1.7
	12M	1.5	97.1	1.4
BiTE®-C 液体	0	1.7	97.0	1.4
	1M	1.2	97.1	1.7
	3M	1.6	96.4	2.0
	6M	1.6	96.3	2.1
	12M	1.4	96.7	1.9
BiTE®-G 液体	0	1.7	97.4	0.9
	1M	1.6	97.3	1.1
	3M	1.9	96.6	1.5
	6M	2.1	96.0	1.9
	12M	1.7	96.8	1.6

[0155]

[0156]	BiTE®-I 冻干	0	1.8	96.5	1.6
		1M	2.5	95.9	1.6
		3M	1.8	96.3	1.9
		6M	1.8	96.9	1.4
	BiTE®-C 冻干	0	1.5	97.1	1.4
		1M	1.6	97.0	1.5
		3M	1.7	96.6	1.8
		6M	1.3	96.6	2.1
	BiTE®-G 冻干	0	1.8	97.3	0.9
		1M	1.9	97.1	1.0
		3M	1.9	96.8	1.2
		6M	2.2	96.4	1.5

[0157] 下表2提供了在40°C下储存持续时间0、一周、两周、一个月和三个月后,通过SE-HPLC评估的冻干配制品和液体配制品的高分子量 (HMW) 峰百分比、主(单体)峰百分比、和低分子量 (LMW) 物质峰百分比数据。

40°C				
样品	时间点	%HMW	%主峰	%LMW
BiTE®-I 液体	1Wk	1.6	96.1	2.2
	2Wk	2.2	95.5	2.3
	1M	3.8	91.1	5.1
	3M	6.6	83.5	9.9
BiTE®-C 液体	1Wk	1.3	96.3	2.5
	2Wk	1.6	95.4	3.1
	1M	1.6	92.8	5.6
	3M	2.4	85.3	12.3
BiTE®-G 液体	1Wk	1.0	96.7	2.3
	2Wk	1.1	95.9	3.0
	1M	1.8	92.0	6.2
	3M	2.8	81.2	16.0
BiTE®-I 冻干	1Wk	2.6	95.9	1.5
	2Wk	2.5	96.8	0.6
	1M	2.5	95.9	1.6
	3M	1.9	96.2	1.9
BiTE®-C 冻干	1Wk	1.8	96.8	1.4
	2Wk	1.7	97.2	1.0
	1M	1.6	96.9	1.5
	3M	1.9	96.5	1.7

[0159]	BiTE®-G 冻干	1Wk	2.0	97.1	0.8
		2Wk	1.9	97.5	0.5
		1M	1.9	97.1	1.0
		3M	2.0	97.0	0.9

[0160] 还进行了阳离子交换高效液相色谱 (CE-HPLC) 用于纯度分析, 从而评估不同时间, 在4°C和40°C下测试配制品中各种BiTE®分子的电荷变体分布。下表3提供了在4°C下储存持续时间0、一个月、三个月、六个月和十二个月后, 通过CE-HPLC评估的冻干配制品和液体配制品的主峰百分比、酸性峰百分比和碱性峰百分比数据。

[0161] 表3.

4°C				
样品	时间点	%酸性	%主峰	%碱性
BiTE®-I 液体	0	10.0	78.9	11.2
	1M	4.4	73.1	22.6
	3M	6.6	66.4	26.9
	6M	4.9	66.4	28.7
	12M	5.3	66.7	28.0
BiTE®-C 液体	0	3.6	92.8	3.6
	1M	4.2	88.7	7.1
	3M	5.2	87.4	7.4
	6M	4.1	86.1	9.8
	12M	4.9	85.9	9.2
BiTE®-G 液体	0	6.4	80.9	12.8
	1M	8.3	77.9	13.8
	3M	7.6	79.0	13.4
	6M	8.5	75.0	16.5
	12M	4.6	78.6	16.8
BiTE®-I 冻干	0	9.9	78.4	11.7
	1M	4.2	78.4	17.4
	3M	6.3	67.4	26.3
	6M	4.4	69.0	26.6
	12M	4.4	70.6	25.0
BiTE®-C 冻干	0	3.6	92.8	3.6
	1M	4.7	88.0	7.3
	3M	5.3	87.7	7.1
	6M	4.4	86.1	9.5
	12M	4.7	86.3	9.0

[0163]	BiTE®-G 冻干	0	6.4	80.5	13.1
		1M	8.3	77.0	14.7
		3M	7.5	81.0	11.5
		6M	6.5	84.0	9.5
		12M	5.1	80.3	14.6

[0164] 下表4提供了在40°C下储存持续时间0、一周、两周、一个月和三个月后,通过CE-HPLC评估的冻干配制品和液体配制品的主峰百分比、酸性峰百分比和碱性峰百分比数据。

[0165] 表4.

		40°C		
样品	时间点	%酸性	%主峰	%碱性
BiTE®-I 液体	0	0.0	100.0	0.0
	1Wk	12.4	75.3	12.4
	2Wk	10.9	74.5	14.6
	1M	8.5	69.5	22.0
	3M	28.1	34.2	37.7
BiTE®-C 液体	0	3.6	92.8	3.6
	1Wk	3.6	84.7	11.7
	2Wk	6.3	82.5	11.2
	1M	8.5	84.5	7.0
	3M	33.0	55.3	11.6
BiTE®-G 液体	0	6.4	80.9	12.8
	1Wk	6.7	78.9	14.4
	2Wk	9.0	68.5	22.5
	1M	20.7	50.0	29.2
	3M	40.5	24.6	34.9
BiTE®-I 冻干	0	9.9	78.4	11.7
	1Wk	10.6	78.9	10.6
	2Wk	9.8	78.3	11.9
	1M	4.5	78.0	17.5
	3M	7.6	65.4	27.0
BiTE®-C 冻干	0	3.6	92.8	3.6
	1Wk	33.0	55.4	11.6
	2Wk	3.8	86.3	9.9
	1M	4.8	88.1	7.1
	3M	6.3	86.0	7.6
BiTE®-G 冻干	0	6.4	80.5	13.1
	1Wk	7.8	78.9	13.3
	2Wk	8.0	82.4	9.6

[0167]		1M	9.8	76.5	13.7
		3M	10.6	76.4	13.0

[0168] 还原毛细管电泳-十二烷基硫酸钠 (rCE-SDS) :蛋白质物质与SDS (阴离子洗涤剂) 结合,并通过电动力学注射到填充有SDS凝胶缓冲液的裸露熔融石英毛细管中。在毛细管上施加电压,在此电压下,SDS包被的蛋白质由于在基于亲水聚合物的溶液中的迁移不同而被分离。蛋白质通过UV检测窗口时,通过光电二极管阵列 (PDA) 检测器检测。通过确定到达组分 (reach component) 的校正峰面积百分比来评估纯度。rCE-SDS方法在还原条件下分离出重链 (HC)、轻链 (LC)、非糖基化的HC (NGHC) 和其他次要的峰物质和基团。

[0169] 基于分子尺寸,通过凝胶进行过滤,用尺寸排除色谱 (SEC) 分离分子。凝胶由含有特定尺寸分布的孔的球形珠粒组成。当不同尺寸的分子被包括在基质内孔中或从孔中排除时,就会发生分离。小分子扩散到孔中,并且根据其尺寸,小分子通过柱的流动受到阻碍,而大分子则不进入孔,而是在柱的空隙体积中洗脱。因此,分子在通过柱时基于其尺寸将它们分离,并按分子量 (MW) 降低的顺序进行洗脱。操作条件和凝胶选择取决于应用和所需分辨率。

[0170] 通过HIAC方法进行亚可见颗粒分析。含有光阻传感器和液体取样器的电子、液载颗粒计数系统定量既定测试样品中的颗粒的数目及其大小范围。当液体中的颗粒在光源与检测器之间传递时,其削弱或“遮掩”落在该检测器上的光束。当颗粒的浓度位于传感器的正常范围内时,这些颗粒逐个被检测。各颗粒传递通过检测区会降低光检测器上的入射光且该光检测器的电压输出即刻降低。电压的改变作为电脉冲记录,该电脉冲由该仪器转化为所存在的颗粒的数目。该方法为非特异性的且测量颗粒 (无论其起源如何)。

[0171] 最后,冻干配制品的水分含量通过用烘箱进行量热滴定法来确定。Karl Fischer方法的原理是基于通过量热滴定法确定的样品中的水含量。通过在烘箱中加热样品来释放水。干燥空气或惰性气体 (例如氮气) 将蒸发的水分带到滴定仪。存在的水量通过测量滴定期间产生的库仑 (电流/时间) 的量来确定。当通过滴定消耗了所有的水时,会发生碘过量。通过向双Pt电极应用恒定强度的交流电流来体积指示终点。这导致Pt接线指示电极之间的电压差,其在最小量的游离碘存在下急剧降低。该电压差用于确定滴定的终点。在2-8℃下储存持续时间0、一个月、三个月、六个月和一年后,评估包含 BiTE®-I、BiTE®-C 和 BiTE®-G 的冻干配制品的水分含量。如下表5所示,在所有测试时间段内,测试的冻干配制品均不具有大于1.70%的水。

[0172] 表5

	BiTE®分子	时间	%水
[0173]	BiTE®-I	0	0.7
		1 个月	1.1
		3 个月	1.6
		6 个月	0.1
		1 年	1.1
	BiTE®-C	0	0.9
		1 个月	0.6
		3 个月	1.0
		6 个月	1.2
		1 年	1.3
	BiTE®-G	0	0.8
		1 个月	1.0
		3 个月	1.1
		6 个月	1.2
		1 年	1.5

[0174] 结论

[0175] 本实例表明,本文所述的高浓度配制品在约4℃下储存六个月后是稳定的。在这些稳定的配制品中,储存至少六个月时,HMW物质的量增加了大约0.0%至0.4%之间,不需要存在防腐剂或稳定剂。

序列表

<110> 安进公司
 <120> 药物配制品
 <130> 01017/54911
 <150> US 63/017,061
 <151> 2020-04-29
 <160> 190
 <170> PatentIn 3.5版
 <210> 1
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成多肽
 <400> 1
 Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
 1 5 10
 <210> 2
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成多肽
 <400> 2
 Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro
 1 5
 <210> 3
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成多肽
 <400> 3
 Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
 1 5
 <210> 4
 <211> 5
 <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 4

Lys Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 5

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 5

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Asp

<210> 6

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 6

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr

1 5 10

<210> 7

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 7

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50	55	60																
Ser	Val	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr			
65					70					75				80				
Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr			
				85					90				95					
Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Ile	Ser	Tyr	Trp			
			100					105					110					
Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
		115					120						125					

<210> 8

<211> 109

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 8

Gln	Thr	Val	Val	Thr	Gln	Glu	Pro	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Pro	Gly	Gly			
1				5					10					15				
Thr	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Gly	Ser	Ser	Thr	Gly	Ala	Val	Thr	Ser	Gly			
			20					25					30					
Asn	Tyr	Pro	Asn	Trp	Val	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Gly			
			35					40					45					
Leu	Ile	Gly	Gly	Thr	Lys	Phe	Leu	Ala	Pro	Gly	Thr	Pro	Ala	Arg	Phe			
		50				55					60							
Ser	Gly	Ser	Leu	Leu	Gly	Gly	Lys	Ala	Ala	Leu	Thr	Leu	Ser	Gly	Val			
65					70					75				80				
Gln	Pro	Glu	Asp	Glu	Ala	Glu	Tyr	Tyr	Cys	Val	Leu	Trp	Tyr	Ser	Asn			
				85					90					95				
Arg	Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu						
			100						105									

<210> 9

<211> 249

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 9

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly			
1				5					10					15				

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
 20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60
 Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80
 Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
 100 105 110
 Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
 130 135 140
 Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
 145 150 155 160
 Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
 165 170 175
 Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
 180 185 190
 Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
 195 200 205
 Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
 210 215 220
 Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
 225 230 235 240
 Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 245

<210> 10

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 10

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu
 1 5 10 15

Ala

<210> 11

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 11

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 12

Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr

1 5

<210> 13

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 13

Asn Tyr Gly Met Asn

1 5

<210> 14

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 14

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 15

<211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成多肽
 <400> 15
 Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 16
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成多肽
 <400> 16
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Ile Arg Asn Leu Gly Gly Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 17
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成多肽
 <400> 17
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr			
	20	25	30
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
	35	40	45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe			
	50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
Met Glu Ile Arg Asn Leu Gly Gly Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp			
	100	105	110
Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser			
	115	120	
<210>	18		
<211>	113		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	合成多肽		
<400>	18		
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly			
1	5	10	15
Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser			
	20	25	30
Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln			
	35	40	45
Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile			
	50	55	60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr			
65	70	75	80
Ile Asp Ser Pro Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln			
	85	90	95
Ser Ala His Phe Pro Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile			
	100	105	110
Lys			
<210>	19		
<211>	113		

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 19

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser
 20 25 30
 Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Asp Ser Pro Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 85 90 95
 Ser Ala His Phe Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 20

<211> 505

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 20

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Ile Arg Asn Leu Gly Gly Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser
 130 135 140
 Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
 145 150 155 160
 Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu
 165 170 175
 Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
 180 185 190
 Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 195 200 205
 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Pro Gln Pro Glu
 210 215 220
 Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
 225 230 235 240
 Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 245 250 255
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 260 265 270
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
 275 280 285
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 290 295 300
 Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 305 310 315 320
 Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 325 330 335
 Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 340 345 350
 Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
 355 360 365
 Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 370 375 380
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
 385 390 395 400
 Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu

	405		410		415
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn					
	420		425		430
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly					
	435		440		445
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu					
	450		455		460
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp					
465		470		475	480
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe					
	485		490		495
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu					
	500		505		
<210>	21				
<211>	530				
<212>	PRT				
<213>	人工序列				
<220>					
<223>	合成多肽				
<400>	21				
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly					
1	5		10		15
Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys					
	20		25		30
Pro Gly Glu Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe					
	35		40		45
Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu					
	50		55		60
Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala					
65		70		75	80
Asp Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser					
	85		90		95
Thr Ala Tyr Met Glu Ile Arg Asn Leu Gly Gly Asp Asp Thr Ala Val					
	100		105		110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe					
	115		120		125
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly					
	130		135		140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met					

145	150	155	160
Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr			
	165	170	175
Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys			
	180	185	190
Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu			
	195	200	205
Leu Leu Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe			
	210	215	220
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Pro			
225	230	235	240
Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe			
	245	250	255
Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly			
	260	265	270
Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln			
	275	280	285
Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe			
	290	295	300
Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu			
305	310	315	320
Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr			
	325	330	335
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser			
	340	345	350
Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr			
	355	360	365
Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile			
	370	375	380
Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
385	390	395	400
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln			
	405	410	415
Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr			
	420	425	430
Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn			
	435	440	445
Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu			
450	455	460	

Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser
 465 470 475 480
 Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln
 485 490 495
 Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg
 500 505 510
 Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His His
 515 520 525
 His His
 530
 <210> 22
 <211> 993
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成多肽
 <400> 22
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Ile Arg Asn Leu Gly Gly Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser
 130 135 140
 Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
 145 150 155 160
 Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu
 165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
 180 185 190
 Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 195 200 205
 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Pro Gln Pro Glu
 210 215 220
 Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
 225 230 235 240
 Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 245 250 255
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 260 265 270
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
 275 280 285
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 290 295 300
 Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 305 310 315 320
 Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 325 330 335
 Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 340 345 350
 Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
 355 360 365
 Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 370 375 380
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
 385 390 395 400
 Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
 405 410 415
 Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
 420 425 430
 Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
 435 440 445
 Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
 450 455 460
 Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
 465 470 475 480
 Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe

	485		490		495
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr					
	500		505		510
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser					
	515		520		525
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg					
	530		535		540
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro					
545		550		555	560
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala					
	565		570		575
Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val					
	580		585		590
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr					
	595		600		605
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr					
	610		615		620
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu					
625		630		635	640
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys					
	645		650		655
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser					
	660		665		670
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp					
	675		680		685
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser					
	690		695		700
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala					
705		710		715	720
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys					
	725		730		735
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly					
	740		745		750
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys					
	755		760		765
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro					
	770		775		780
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser					
785		790		795	800

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 805 810 815
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 820 825 830
 Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys
 835 840 845
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 850 855 860
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 865 870 875 880
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 885 890 895
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 900 905 910
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 915 920 925
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 930 935 940
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 945 950 955 960
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 965 970 975
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 980 985 990

Lys

- <210> 23
- <211> 511
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 合成多肽
- <400> 23

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe

50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Glu Ile Arg Asn Leu Gly Gly Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
	85	90
Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp		
	100	105
Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly		
	115	120
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser		
	130	140
Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys		
145	150	155
Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu		
	165	170
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser		
	180	185
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser		
	195	200
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Pro Gln Pro Glu		
	210	220
Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr		
225	230	235
Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
	245	250
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
	260	265
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr		
	275	280
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
	290	295
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp		
305	310	315
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr		
	325	330
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr		
	340	345
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp		
	355	360
		365

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 370 375 380
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
 385 390 395 400
 Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
 405 410 415
 Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
 420 425 430
 Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
 435 440 445
 Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
 450 455 460
 Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
 465 470 475 480
 Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
 485 490 495
 Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His His His His
 500 505 510

<210> 24

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 24

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser
 1 5 10 15

<210> 25

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 25

Arg Ile Ser Arg Arg Phe Ser
 1 5

<210> 26

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 26

Met Gln Ser Thr His Val Pro Arg Thr

1 5

<210> 27

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 27

Asn Tyr Gly Met His

1 5

<210> 28

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 28

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 29

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 29

Asp Gly Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Asn Pro Arg Asp Phe Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 30

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 30

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ser Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Asn Pro Arg Asp Phe Asp
 100 105 110
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 31

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 31

Asp Thr Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser His Val Thr Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Ile Ser Arg Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Glu Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ser
 85 90 95
 Thr His Val Pro Arg Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 32
 <211> 251
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成多肽
 <400> 32
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ser Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Asn Pro Arg Asp Phe Asp
 100 105 110
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Thr Val Met Thr
 130 135 140
 Gln Thr Pro Leu Ser Ser His Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile
 145 150 155 160
 Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
 165 170 175
 Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
 180 185 190
 Tyr Arg Ile Ser Arg Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 195 200 205
 Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Glu Ile Ser Arg Val Glu Ala
 210 215 220
 Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Thr His Val Pro Arg
 225 230 235 240
 Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 245 250

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
 260 265 270
 Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys
 275 280 285
 Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 290 295 300
 Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala
 305 310 315 320
 Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
 325 330 335
 Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
 340 345 350
 Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
 355 360 365
 Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
 370 375 380
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val
 385 390 395 400
 Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr
 405 410 415
 Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro
 420 425 430
 Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly
 435 440 445
 Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 450 455 460
 Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu
 465 470 475 480
 Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
 485 490 495
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 500 505

<210> 34

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 34

Asp Tyr Tyr Met Thr

1 5

<210> 35

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 35

Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 36

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 36

Asp Arg Asn Ser His Phe Asp Tyr

1 5

<210> 37

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 37

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Thr Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 38

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 38

Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser

1 5

<210> 39

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 39

Gln Gln Ala Lys Ser Phe Pro Arg Thr

1 5

<210> 40

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 40

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Thr Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Asn Ser His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 41

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 41

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Thr Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Lys Ser Phe Pro Arg
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 42
 <211> 239
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成多肽
 <400> 42
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Thr Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45
 Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Arg Asn Ser His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser
 130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly
 145 150 155 160
 Ile Asn Thr Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175
 Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205
 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Lys
 210 215 220
 Ser Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 225 230 235
 <210> 43
 <211> 494
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成多肽
 <400> 43
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Thr Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45
 Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Arg Asn Ser His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser
 130 135 140
 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly
 145 150 155 160

Ile Asn Thr Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro		
	165	170 175
Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser		
	180	185 190
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser		
	195	200 205
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Lys		
	210	215 220
Ser Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser		
225	230	235 240
Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu		
	245	250 255
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe		
	260	265 270
Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys		
	275	280 285
Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala		
	290	295 300
Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp		
305	310	315 320
Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu		
	325	330 335
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser		
	340	345 350
Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val		
	355	360 365
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly		
	370	375 380
Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly		
385	390	395 400
Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser		
	405	410 415
Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg		
	420	425 430
Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg		
	435	440 445
Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly		
	450	455 460
Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser		

465		470		475		480
Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu						
		485		490		
<210>	44					
<211>	982					
<212>	PRT					
<213>	人工序列					
<220>						
<223>	合成多肽					
<400>	44					
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly						
1		5		10		15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr						
		20		25		30
Tyr Met Thr Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu						
		35		40		45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val						
		50		55		60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe						
65		70		75		80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys						
		85		90		95
Ala Arg Asp Arg Asn Ser His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu						
		100		105		110
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly						
		115		120		125
Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser						
		130		135		140
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly						
145		150		155		160
Ile Asn Thr Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro						
		165		170		175
Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser						
		180		185		190
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser						
		195		200		205
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Lys						
		210		215		220
Ser Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser						

225		230		235		240
Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu						
		245		250		255
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe						
		260		265		270
Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys						
		275		280		285
Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala						
		290		295		300
Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp						
305		310		315		320
Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu						
		325		330		335
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser						
		340		345		350
Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val						
		355		360		365
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly						
		370		375		380
Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly						
385		390		395		400
Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser						
		405		410		415
Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg						
		420		425		430
Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg						
		435		440		445
Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly						
		450		455		460
Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser						
465		470		475		480
Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly						
		485		490		495
Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu						
		500		505		510
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr						
		515		520		525
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val						
		530		535		540

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 545 550 555 560
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser
 565 570 575
 Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 580 585 590
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 595 600 605
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 610 615 620
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 625 630 635 640
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 645 650 655
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 660 665 670
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 675 680 685
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 690 695 700
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 705 710 715 720
 Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 725 730 735
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 740 745 750
 Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
 755 760 765
 Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 770 775 780
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 785 790 795 800
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 805 810 815
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly
 820 825 830
 Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 835 840 845
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

850	855	860																	
Ala Pro Ile Glu Lys Thr	Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu																		
865	870	875	880																
Pro Gln Val Tyr Thr	Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn																		
	885	890	895																
Gln Val Ser Leu Thr	Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile																		
	900	905	910																
Ala Val Glu Trp Glu Ser	Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr																		
	915	920	925																
Thr Pro Pro Val Leu Asp	Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys																		
	930	935	940																
Leu Thr Val Asp Lys Ser	Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys																		
	945	950	955	960															
Ser Val Met His Glu Ala	Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu																		
	965	970	975																
Ser Leu Ser Pro Gly Lys																			
	980																		
<210>	45																		
<211>	982																		
<212>	PRT																		
<213>	人工序列																		
<220>																			
<223>	合成多肽																		
<400>	45																		
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser	Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly																		
1	5	10	15																
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala	Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr																		
	20	25	30																
Tyr Met Thr Trp Ile Arg Gln	Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu																		
	35	40	45																
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly	Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val																		
	50	55	60																
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser	Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe																		
	65	70	75	80															
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg	Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys																		
	85	90	95																
Ala Arg Asp Arg Asn Ser His	Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu																		
	100	105	110																
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly	Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly																		

115	120	125
Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser		
130	135	140
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly		
145	150	155
Ile Asn Thr Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro		
165	170	175
Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser		
180	185	190
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser		
195	200	205
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Lys		
210	215	220
Ser Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser		
225	230	235
Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu		
245	250	255
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe		
260	265	270
Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys		
275	280	285
Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala		
290	295	300
Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp		
305	310	315
Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu		
325	330	335
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser		
340	345	350
Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val		
355	360	365
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly		
370	375	380
Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly		
385	390	395
Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser		
405	410	415
Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg		
420	425	430

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg
 435 440 445
 Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly
 450 455 460
 Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser
 465 470 475 480
 Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly
 485 490 495
 Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 500 505 510
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 515 520 525
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 530 535 540
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 545 550 555 560
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser
 565 570 575
 Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 580 585 590
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 595 600 605
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 610 615 620
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 625 630 635 640
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 645 650 655
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 660 665 670
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 675 680 685
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 690 695 700
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 705 710 715 720
 Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 725 730 735
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

<211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成多肽
 <400> 51
 Gln Ala Trp Glu Ser Ser Thr Val Val
 1 5
 <210> 52
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成多肽
 <400> 52
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Phe Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
 50 55 60
 Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Ala Gly Ile Ile Gly Thr Ile Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125
 <210> 53
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成多肽
 <400> 53
 Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln

1	5	10	15
Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Arg Leu Gly Glu Lys Tyr Thr			
	20	25	30
Ser Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Leu Leu Val Ile Tyr			
	35	40	45
Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser			
	50	55	60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met			
65	70	75	80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Glu Ser Ser Thr Val Val			
	85	90	95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser			
	100	105	
<210>	54		
<211>	247		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	合成多肽		
<400>	54		
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly			
1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr			
	20	25	30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
	35	40	45
Ala Phe Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val			
	50	55	60
Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Arg Arg Ala Gly Ile Ile Gly Thr Ile Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met			
	100	105	110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly			
	115	120	125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu			
	130	135	140
Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile			

145	150	155	160
Thr Cys Ser Gly Asp Arg Leu Gly Glu Lys Tyr Thr Ser Trp Tyr Gln			
	165	170	175
Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Leu Leu Val Ile Tyr Gln Asp Thr Lys			
	180	185	190
Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn			
	195	200	205
Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp			
	210	215	220
Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Glu Ser Ser Thr Val Val Phe Gly Gly Gly			
225	230	235	240
Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser			
	245		
<210>	55		
<211>	507		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	合成多肽		
<400>	55		
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly			
1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr			
	20	25	30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
	35	40	45
Ala Phe Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val			
	50	55	60
Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Arg Arg Ala Gly Ile Ile Gly Thr Ile Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met			
	100	105	110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly			
	115	120	125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu			
	130	135	140
Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile			

145	150	155	160
Thr Cys Ser Gly Asp Arg Leu Gly Glu Lys Tyr Thr Ser Trp Tyr Gln			
	165	170	175
Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Leu Leu Val Ile Tyr Gln Asp Thr Lys			
	180	185	190
Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn			
	195	200	205
Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp			
	210	215	220
Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Glu Ser Ser Thr Val Val Phe Gly Gly Gly			
225	230	235	240
Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu			
	245	250	255
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu			
	260	265	270
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp			
	275	280	285
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg			
	290	295	300
Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp			
305	310	315	320
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln			
	325	330	335
Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg			
	340	345	350
His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly			
	355	360	365
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly			
	370	375	380
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro			
385	390	395	400
Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser			
	405	410	415
Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln			
	420	425	430
Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu			
	435	440	445
Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys			
	450	455	460

<400> 59

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly

1 5 10

<210> 60

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 60

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 61

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 61

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 62

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 62

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Glu

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Gly Phe Ser Leu Asn Asn Ala

20 25 30

Arg Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Cys Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser

50 55 60

Leu Lys Asn Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Thr Gln Val

65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Val Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
 50 55 60
 Leu Lys Asn Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Thr Gln Val
 65 70 75 80
 Val Leu Thr Met Thr Asn Val Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Ile Val Gly Tyr Gly Ser Gly Trp Tyr Gly Phe Phe Asp
 100 105 110
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
 130 135 140
 Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
 145 150 155 160
 Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly Trp Tyr Gln
 165 170 175
 Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr
 180 185 190
 Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
 195 200 205
 Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
 210 215 220
 Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Cys Gly
 225 230 235 240
 Thr Lys Val Glu Ile Lys
 245

<210> 65

<211> 501

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 65

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Gly Phe Ser Leu Asn Asn Ala
 20 25 30
 Arg Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Cys Leu Glu
 35 40 45

Trp	Leu	Ala	His	Ile	Phe	Ser	Asn	Asp	Glu	Lys	Ser	Tyr	Ser	Thr	Ser	50	55	60	
Leu	Lys	Asn	Arg	Leu	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Ser	Ser	Lys	Thr	Gln	Val	65	70	75	80
Val	Leu	Thr	Met	Thr	Asn	Val	Asp	Pro	Val	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	85	90	95	
Cys	Ala	Arg	Ile	Val	Gly	Tyr	Gly	Ser	Gly	Trp	Tyr	Gly	Phe	Phe	Asp	100	105	110	
Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	115	120	125	
Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	130	135	140	
Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	145	150	155	160
Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Ile	Arg	Asn	Asp	Leu	Gly	Trp	Tyr	Gln	165	170	175	
Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Arg	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala	Ser	Thr	180	185	190	
Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	195	200	205	
Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	210	215	220	
Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	His	Asn	Ser	Tyr	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Cys	Gly	225	230	235	240
Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	245	250	255	
Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Lys	Leu	260	265	270	
Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Lys	Tyr	Ala	Met	Asn	Trp	275	280	285	
Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Arg	Ile	Arg	290	295	300	
Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Asp	305	310	315	320
Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	325	330	335	
Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Val	Arg	340	345	350	
His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Ile	Ser	Tyr	Trp	Ala	Tyr	Trp	Gly				

355	360	365
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly		
370	375	380
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro		
385	390	395
Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser		
405	410	415
Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln		
420	425	430
Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu		
435	440	445
Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys		
450	455	460
Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr		
465	470	475
Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr		
485	490	495
Lys Leu Thr Val Leu		
500		
<210> 66		
<211> 989		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成多肽		
<400> 66		
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Glu		
1	5	10
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Gly Phe Ser Leu Asn Asn Ala		
20	25	30
Arg Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Cys Leu Glu		
35	40	45
Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser		
50	55	60
Leu Lys Asn Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Thr Gln Val		
65	70	75
Val Leu Thr Met Thr Asn Val Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr		
85	90	95
Cys Ala Arg Ile Val Gly Tyr Gly Ser Gly Trp Tyr Gly Phe Phe Asp		

Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln
 420 425 430
 Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu
 435 440 445
 Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys
 450 455 460
 Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
 465 470 475 480
 Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
 485 490 495
 Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 500 505 510
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 515 520 525
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 530 535 540
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 545 550 555 560
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 565 570 575
 Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr
 580 585 590
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 595 600 605
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 610 615 620
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 625 630 635 640
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 645 650 655
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 660 665 670
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 675 680 685
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 690 695 700
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 705 710 715 720
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly

	725		730		735
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser					
	740		745		750
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys					
	755		760		765
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu					
	770		775		780
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu					
785		790		795	800
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys					
	805		810		815
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys					
	820		825		830
Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu					
	835		840		845
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys					
	850		855		860
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys					
865		870		875	880
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser					
	885		890		895
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys					
	900		905		910
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln					
	915		920		925
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly					
	930		935		940
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln					
945		950		955	960
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn					
	965		970		975
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys					
	980		985		

<210> 67

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 67

Ser Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 68

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 68

Tyr Val Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 69

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 69

Ile Ala Val Thr Gly Phe Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 70

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 70

Arg Ala Ser Gln Arg Val Asn Asn Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 71

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 71

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 72

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 72

Gln Gln Tyr Asp Arg Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 73

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 73

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Val Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Ser Ile Ala Val Thr Gly Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 74

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 74

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Asn Asn Asn
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Arg Ser Pro
 85 90 95
 Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 75
 <211> 241
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成多肽
 <400> 75
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Val Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Ser Ile Ala Val Thr Gly Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125
 Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
 130 135 140

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
 145 150 155 160
 Arg Val Asn Asn Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln
 165 170 175
 Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile
 180 185 190
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 195 200 205
 Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 210 215 220
 Tyr Asp Arg Ser Pro Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 225 230 235 240
 Lys
 <210> 76
 <211> 496
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成多肽
 <400> 76
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Val Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Ser Ile Ala Val Thr Gly Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125
 Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
 130 135 140
 Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln

145	150	155	160
Arg Val Asn Asn Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln			
	165	170	175
Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile			
	180	185	190
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr			
	195	200	205
Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln			
	210	215	220
Tyr Asp Arg Ser Pro Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile			
225	230	235	240
Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly			
	245	250	255
Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser			
	260	265	270
Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro			
	275	280	285
Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn			
	290	295	300
Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser			
305	310	315	320
Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys			
	325	330	335
Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly			
	340	345	350
Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val			
	355	360	365
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly			
	370	375	380
Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser			
385	390	395	400
Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val			
	405	410	415
Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala			
	420	425	430
Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro			
	435	440	445
Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu			
450	455	460	

530	535	540
Asp Val Ser His Glu Asp	Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp	
545	550	555
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr		
	565	570
Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
	580	585
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
	595	600
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
610	615	620
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys		
625	630	635
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
	645	650
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
	660	665
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
	675	680
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
690	695	700
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
705	710	715
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly		
	725	730
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly		
	740	745
Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu		
	755	760
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp		
770	775	780
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp		
785	790	795
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly		
	805	810
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly		
	820	825
Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp		
835	840	845

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 850 855 860
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 865 870 875 880
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 885 890 895
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 900 905 910
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 915 920 925
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 930 935 940
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 945 950 955 960
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 965 970 975
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 980

<210> 78

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 78

Ser Tyr Gly Met His

1 5

<210> 79

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 79

Val Ile Ser Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 80

<211> 13

<223> 合成多肽

<400> 84

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Arg Gly Thr Ile Phe Gly Asn Tyr Gly Leu Glu Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 85

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 85

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Ile Ser Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Lys
 20 25 30
 Asn Ala Phe Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105 110

<210> 86
 <211> 503
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成多肽
 <400> 86
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Ile Ser Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Lys
 20 25 30
 Asn Ala Phe Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
 115 120 125
 Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser
 130 135 140
 Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
 145 150 155 160
 Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val Ala
 165 170 175
 Val Ile Ser Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys
 180 185 190
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
 195 200 205
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 210 215 220
 Arg Asp Arg Gly Thr Ile Phe Gly Asn Tyr Gly Leu Glu Val Trp Gly
 225 230 235 240
 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
 245 250 255

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
 260 265 270
 Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met
 275 280 285
 Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg
 290 295 300
 Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 305 310 315 320
 Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 325 330 335
 Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 340 345 350
 Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr
 355 360 365
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 370 375 380
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln
 385 390 395 400
 Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
 405 410 415
 Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val
 420 425 430
 Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys
 435 440 445
 Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly
 450 455 460
 Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala
 465 470 475 480
 Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly
 485 490 495
 Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 500

<210> 87

<211> 991

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 87

305		310		315		320
Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr						
		325		330		335
Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys						
		340		345		350
Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr						
		355		360		365
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser						
		370		375		380
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln						
385		390		395		400
Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys						
		405		410		415
Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val						
		420		425		430
Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys						
		435		440		445
Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly						
		450		455		460
Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala						
465		470		475		480
Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly						
		485		490		495
Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr						
		500		505		510
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe						
		515		520		525
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro						
		530		535		540
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val						
545		550		555		560
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr						
		565		570		575
Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val						
		580		585		590
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys						
		595		600		605
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser						
		610		615		620

Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	625	630	635	640
Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	645	650	655	
Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	660	665	670	
Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	675	680	685	
Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	690	695	700	
Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	705	710	715	720
Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Gly	Gly	725	730	735	
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	740	745	750	
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Lys	Thr	His	755	760	765	
Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	770	775	780	
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	785	790	795	800
Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	805	810	815	
Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	820	825	830	
Thr	Lys	Pro	Cys	Glu	Glu	Gln	Tyr	Gly	Ser	Thr	Tyr	Arg	Cys	Val	Ser	835	840	845	
Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	850	855	860	
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	865	870	875	880
Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	885	890	895	
Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	900	905	910	
Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	915	920	925	
Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser				

930	935	940			
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg					
945	950	955			960
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu					
	965	970			975
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys					
	980	985			990

<210> 88

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 88

Asn His Ile Ile His

1 5

<210> 89

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 89

Tyr Ile Asn Pro Tyr Pro Gly Tyr His Ala Tyr Asn Glu Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 90

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 90

Asp Gly Tyr Tyr Arg Asp Thr Asp Val Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 91

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 91

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 92

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 92

Tyr Thr Ser Arg Leu His Thr

1 5

<210> 93

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 93

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr

1 5

<210> 94

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 94

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn His

20 25 30

Ile Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Pro Gly Tyr His Ala Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65		70		75		80									
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85				90						95	
Ala	Arg	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Arg	Asp	Thr	Asp	Val	Leu	Asp	Tyr	Trp	Gly
			100					105					110		
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
		115						120							
<210>	95														
<211>	107														
<212>	PRT														
<213>	人工序列														
<220>															
<223>	合成多肽														
<400>	95														
Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5						10				15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Asn	Tyr
			20					25					30		
Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Tyr	Thr	Ser	Arg	Leu	His	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro
65					70					75				80	
Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Gly	Asn	Thr	Leu	Pro	Trp
				85						90				95	
Thr	Phe	Gly	Cys	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys					
			100							105					
<210>	96														
<211>	243														
<212>	PRT														
<213>	人工序列														
<220>															
<223>	合成多肽														
<400>	96														
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5						10				15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	His
			20							25				30	

Ile Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Pro Gly Tyr His Ala Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Gly Tyr Tyr Arg Asp Thr Asp Val Leu Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
 130 135 140
 Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln
 145 150 155 160
 Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 165 170 175
 Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Thr
 180 185 190
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 195 200 205
 Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
 210 215 220
 Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu
 225 230 235 240
 Glu Ile Lys
 <210> 97
 <211> 986
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成多肽
 <400> 97
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn His
 20 25 30
 Ile Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35	40	45
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Pro	Gly Tyr His Ala Tyr Asn Glu Lys Phe	
50	55	60
Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr		
65	70	75
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Asp Gly Tyr Tyr Arg Asp Thr Asp Val Leu Asp Tyr Trp Gly		
100	105	110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly		
115	120	125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro		
130	135	140
Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln		
145	150	155
Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro		
165	170	175
Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Thr		
180	185	190
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr		
195	200	205
Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys		
210	215	220
Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val		
225	230	235
Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser		
245	250	255
Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala		
260	265	270
Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln		
275	280	285
Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr		
290	295	300
Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr		
305	310	315
Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn		
325	330	335
Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn		
340	345	350

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 355 360 365
 Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
 370 375 380
 Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
 385 390 395 400
 Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
 405 410 415
 Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
 420 425 430
 Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly
 435 440 445
 Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
 450 455 460
 Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
 465 470 475 480
 Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
 485 490 495
 Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 500 505 510
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 515 520 525
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 530 535 540
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 545 550 555 560
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu
 565 570 575
 Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 580 585 590
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 595 600 605
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 610 615 620
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 625 630 635 640
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 645 650 655
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 980 985
 <210> 98
 <211> 504
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成多肽
 <400> 98
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn His
 20 25 30
 Ile Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Pro Gly Tyr His Ala Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Gly Tyr Tyr Arg Asp Thr Asp Val Leu Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
 130 135 140
 Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln
 145 150 155 160
 Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 165 170 175
 Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Thr
 180 185 190
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 195 200 205
 Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
 210 215 220
 Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu
 225 230 235 240

Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
 245 250 255
 Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
 260 265 270
 Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
 275 280 285
 Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
 290 295 300
 Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
 305 310 315 320
 Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
 325 330 335
 Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
 340 345 350
 Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 355 360 365
 Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 370 375 380
 Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
 385 390 395 400
 Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
 405 410 415
 Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
 420 425 430
 Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly
 435 440 445
 Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
 450 455 460
 Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
 465 470 475 480
 Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
 485 490 495
 Val Leu His His His His His His
 500

<210> 99

<211> 986

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

290	295	300
Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr		
305	310	315
Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn		
	325	330
Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn		
	340	345
Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr		
	355	360
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
370	375	380
Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr		
385	390	395
Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly		
	405	410
Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly		
	420	425
Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly		
435	440	445
Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu		
450	455	460
Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val		
465	470	475
Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr		
	485	490
		495
Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro		
	500	505
		510
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys		
	515	520
		525
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val		
530	535	540
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr		
545	550	555
		560
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu		
	565	570
		575
Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His		
	580	585
		590
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys		
595	600	605

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 610 615 620
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 625 630 635 640
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 645 650 655
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 660 665 670
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 675 680 685
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 690 695 700
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 705 710 715 720
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 725 730 735
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 740 745 750
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 755 760 765
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 770 775 780
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 785 790 795 800
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 805 810 815
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu
 820 825 830
 Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 835 840 845
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 850 855 860
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 865 870 875 880
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 885 890 895
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 900 905 910
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

	915		920		925														
	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe			
	930							935				940							
	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn			
	945							950				955				960			
	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr			
					965						970					975			
	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys									
				980							985								
<210>	100																		
<211>	5																		
<212>	PRT																		
<213>	人工序列																		
<220>																			
<223>	合成多肽																		
<400>	100																		
	Asp	Tyr	Tyr	Met	Tyr														
	1				5														
<210>	101																		
<211>	17																		
<212>	PRT																		
<213>	人工序列																		
<220>																			
<223>	合成多肽																		
<400>	101																		
	Ile	Ile	Ser	Asp	Ala	Gly	Tyr	Tyr	Thr	Tyr	Tyr	Ser	Asp	Ile	Ile	Lys			
	1				5					10					15				
	Gly																		
<210>	102																		
<211>	12																		
<212>	PRT																		
<213>	人工序列																		
<220>																			
<223>	合成多肽																		
<400>	102																		
	Gly	Phe	Pro	Leu	Leu	Arg	His	Gly	Ala	Met	Asp	Tyr							
	1				5					10									
<210>	103																		
<211>	11																		

50		55		60											
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
65					70					75				80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Gly	Phe	Pro	Leu	Leu	Arg	His	Gly	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly
			100					105					110		
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
		115					120								
<210>	107														
<211>	107														
<212>	PRT														
<213>	人工序列														
<220>															
<223>	合成多肽														
<400>	107														
Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1			5					10					15		
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Asn	Val	Asp	Ala	Asn
			20					25					30		
Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Lys	Ser	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Val	Tyr	Trp	Asp	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50						55					60			
Ser	Ala	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Val	Gln	Ser
65					70					75				80	
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Asp	Gln	Gln	Leu	Ile
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Cys	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys					
			100					105							
<210>	108														
<211>	243														
<212>	PRT														
<213>	人工序列														
<220>															
<223>	合成多肽														
<400>	108														
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Glu
1			5					10					15		

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ile Ile Ser Asp Ala Gly Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ile Ile
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
 130 135 140
 Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys
 145 150 155 160
 Ala Ser Gln Asn Val Asp Ala Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 165 170 175
 Gly Gln Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Val Tyr Trp
 180 185 190
 Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 195 200 205
 Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 210 215 220
 Gln Gln Tyr Asp Gln Gln Leu Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu
 225 230 235 240
 Glu Ile Lys
 <210> 109
 <211> 498
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成多肽
 <400> 109
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20					25					30									
Tyr	Met	Tyr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val				
35					40					45									
Ala	Ile	Ile	Ser	Asp	Gly	Gly	Tyr	Tyr	Thr	Tyr	Tyr	Ser	Asp	Ile	Ile				
50					55					60									
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr				
65					70					75					80				
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys				
85					90					95									
Ala	Arg	Gly	Phe	Pro	Leu	Leu	Arg	His	Gly	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly				
100					105					110									
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly				
115					120					125									
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro				
130					135					140									
Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys				
145					150					155					160				
Ala	Ser	Gln	Asn	Val	Asp	Thr	Asn	Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro				
165					170					175									
Gly	Gln	Ala	Pro	Lys	Ser	Leu	Ile	Tyr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Arg	Tyr	Ser				
180					185					190									
Asp	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Ala	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr				
195					200					205									
Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Val	Gln	Ser	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys				
210					215					220									
Gln	Gln	Tyr	Asp	Ser	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu				
225					230					235					240				
Glu	Ile	Lys	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser				
245					250					255									
Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala				
260					265					270									
Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Lys	Tyr	Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln				
275					280					285									
Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr				
290					295					300									
Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr				
305					310					315					320				
Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn				
325					330					335									

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
 340 345 350
 Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 355 360 365
 Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 370 375 380
 Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
 385 390 395 400
 Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
 405 410 415
 Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
 420 425 430
 Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly
 435 440 445
 Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
 450 455 460
 Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
 465 470 475 480
 Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
 485 490 495
 Val Leu
 <210> 110
 <211> 986
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成多肽
 <400> 110
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ile Ile Ser Asp Ala Gly Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ile Ile
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

	85	90	95
Ala Arg Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly			
	100	105	110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly			
	115	120	125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro			
	130	135	140
Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys			
145	150	155	160
Ala Ser Gln Asn Val Asp Ala Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro			
	165	170	175
Gly Gln Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Val Tyr Trp			
	180	185	190
Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr			
	195	200	205
Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys			
	210	215	220
Gln Gln Tyr Asp Gln Gln Leu Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu			
225	230	235	240
Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser			
	245	250	255
Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala			
	260	265	270
Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln			
	275	280	285
Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr			
	290	295	300
Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr			
305	310	315	320
Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn			
	325	330	335
Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn			
	340	345	350
Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr			
	355	360	365
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser			
	370	375	380
Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr			
385	390	395	400

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
 405 410 415
 Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
 420 425 430
 Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly
 435 440 445
 Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
 450 455 460
 Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
 465 470 475 480
 Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
 485 490 495
 Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 500 505 510
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 515 520 525
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 530 535 540
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 545 550 555 560
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu
 565 570 575
 Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 580 585 590
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 595 600 605
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 610 615 620
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 625 630 635 640
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 645 650 655
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 660 665 670
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 675 680 685
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 690 695 700
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

705	710	715	720
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly			
	725	730	735
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly			
	740	745	750
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
	755	760	765
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro			
	770	775	780
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
785	790	795	800
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp			
	805	810	815
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu			
	820	825	830
Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu			
	835	840	845
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn			
	850	855	860
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly			
865	870	875	880
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu			
	885	890	895
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr			
	900	905	910
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn			
	915	920	925
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe			
	930	935	940
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn			
945	950	955	960
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr			
	965	970	975
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
	980	985	
<210>	111		
<211>	984		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
 290 295 300
 Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
 305 310 315 320
 Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
 325 330 335
 Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
 340 345 350
 Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 355 360 365
 Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 370 375 380
 Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
 385 390 395 400
 Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
 405 410 415
 Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
 420 425 430
 Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly
 435 440 445
 Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
 450 455 460
 Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
 465 470 475 480
 Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
 485 490 495
 Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 500 505 510
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 515 520 525
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 530 535 540
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 545 550 555 560
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu
 565 570 575
 Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 580 585 590
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

595	600	605
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln		
610	615	620
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met		
625	630	635
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro		
645	650	655
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn		
660	665	670
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu		
675	680	685
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val		
690	695	700
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln		
705	710	715
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly		
725	730	735
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
740	745	750
Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala		
755	760	765
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro		
770	775	780
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val		
785	790	795
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val		
805	810	815
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln		
820	825	830
Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln		
835	840	845
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala		
850	855	860
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro		
865	870	875
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr		
885	890	895
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser		
900	905	910

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 915 920 925
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 930 935 940
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 945 950 955 960
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 965 970 975
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 980

<210> 112

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 112

Asp Tyr Tyr Met Tyr
 1 5

<210> 113

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 113

Ile Ile Ser Asp Gly Gly Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ile Ile Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 114

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 114

Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr
 1 5 10

<210> 115

Ala Ile Ile Ser Asp Gly Gly Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ile Ile
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 119
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<400> 119

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Val Tyr Trp Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Gln Gln Leu Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 120
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<400> 120

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu

1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr			
	20	25	30
Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
	35	40	45
Ala Ile Ile Ser Asp Gly Gly Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ile Ile			
	50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr			
65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Arg Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly			
	100	105	110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly			
	115	120	125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro			
	130	135	140
Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys			
145	150	155	160
Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro			
	165	170	175
Gly Gln Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Val Tyr Trp			
	180	185	190
Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr			
	195	200	205
Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys			
	210	215	220
Gln Gln Tyr Asp Gln Gln Leu Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu			
225	230	235	240
Glu Ile Lys			
<210>	121		
<211>	498		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	合成多肽		
<400>	121		
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu			
1	5	10	15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ile Ile Ser Asp Gly Gly Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ile Ile
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
 130 135 140
 Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys
 145 150 155 160
 Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 165 170 175
 Gly Gln Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Val Tyr Trp
 180 185 190
 Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 195 200 205
 Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 210 215 220
 Gln Gln Tyr Asp Gln Gln Leu Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 225 230 235 240
 Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
 245 250 255
 Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
 260 265 270
 Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
 275 280 285
 Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
 290 295 300
 Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
 305 310 315 320
 Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn

385	390	395	400
Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly			
	405	410	415
Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly			
	420	425	430
Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly			
	435	440	445
Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu			
	450	455	460
Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val			
465	470	475	480
Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr			
	485	490	495
Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro			
	500	505	510
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys			
	515	520	525
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val			
	530	535	540
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr			
545	550	555	560
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu			
	565	570	575
Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His			
	580	585	590
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys			
	595	600	605
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln			
	610	615	620
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met			
625	630	635	640
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro			
	645	650	655
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn			
	660	665	670
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu			
	675	680	685
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val			
	690	695	700

Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	705	710	715	720
Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	725	730	735	
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	740	745	750	
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	755	760	765	
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	770	775	780	
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	785	790	795	800
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	805	810	815	
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Cys	Glu	820	825	830	
Glu	Gln	Tyr	Gly	Ser	Thr	Tyr	Arg	Cys	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	835	840	845	
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	850	855	860	
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	865	870	875	880
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	885	890	895	
Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	900	905	910	
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	915	920	925	
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	930	935	940	
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	945	950	955	960
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	965	970	975	
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys							980	985		
<210>	123																		
<211>	5																		
<212>	PRT																		

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 123

Thr Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 124

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 124

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val Glu

1 5 10 15

Gly

<210> 125

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 125

His Asp Tyr Ser Asn Tyr Pro Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 126

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 126

Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Thr Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 127

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 127

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 128

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 128

Gln Gln Tyr Gly Asp Leu Pro Phe Thr

1 5

<210> 129

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 129

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Met Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys His Asp Tyr Ser Asn Tyr Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 130

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 130

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Gly	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1				5					10					15	
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Arg	Ser	Thr
			20					25					30		
Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu
		35					40						45		
Ile	Tyr	Gly	Ala	Ser	Ser	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser
		50				55						60			
Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Leu	Glu
65					70					75					80
Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Ser	Cys	Gln	Gln	Tyr	Gly	Asp	Leu	Pro
				85					90					95	
Phe	Thr	Phe	Gly	Cys	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys				
			100						105						

<210> 131

<211> 986

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 131

Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Met	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Thr	Tyr
			20						25					30	
Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Cys	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40						45		
Ser	Ala	Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Arg	Thr	Phe	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val
		50				55						60			
Glu	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Lys	His	Asp	Tyr	Ser	Asn	Tyr	Pro	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
				100					105					110	

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly
 130 135 140
 Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala
 145 150 155 160
 Ser Gln Ser Val Arg Ser Thr Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 165 170 175
 Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 180 185 190
 Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 195 200 205
 Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Ser Cys
 210 215 220
 Gln Gln Tyr Gly Asp Leu Pro Phe Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu
 225 230 235 240
 Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
 245 250 255
 Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
 260 265 270
 Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
 275 280 285
 Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
 290 295 300
 Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
 305 310 315 320
 Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
 325 330 335
 Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
 340 345 350
 Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 355 360 365
 Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 370 375 380
 Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
 385 390 395 400
 Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
 405 410 415
 Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly

	420		425		430										
Gln	Ala	Pro	Arg	Gly	Leu	Ile	Gly	Gly	Thr	Lys	Phe	Leu	Ala	Pro	Gly
	435		440		445										
Thr	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Leu	Leu	Gly	Gly	Lys	Ala	Ala	Leu
	450		455		460										
Thr	Leu	Ser	Gly	Val	Gln	Pro	Glu	Asp	Glu	Ala	Glu	Tyr	Tyr	Cys	Val
465			470		475				480						
Leu	Trp	Tyr	Ser	Asn	Arg	Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr
	485		490		495										
Val	Leu	Gly	Gly	Gly	Gly	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro
	500		505		510										
Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys
	515		520		525										
Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val
	530		535		540										
Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr
545			550		555				560						
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Cys	Glu	Glu
	565		570		575										
Gln	Tyr	Gly	Ser	Thr	Tyr	Arg	Cys	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His
	580		585		590										
Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys
	595		600		605										
Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln
	610		615		620										
Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met
625			630		635				640						
Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro
	645		650		655										
Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn
	660		665		670										
Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu
	675		680		685										
Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val
	690		695		700										
Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln
705			710		715				720						
Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
	725		730		735										

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 740 745 750
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 755 760 765
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 770 775 780
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 785 790 795 800
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 805 810 815
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu
 820 825 830
 Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 835 840 845
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 850 855 860
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 865 870 875 880
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 885 890 895
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 900 905 910
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 915 920 925
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 930 935 940
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 945 950 955 960
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 965 970 975
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 980 985

<210> 132

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 132

Gly Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 133

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 133

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 134

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 134

Asp Arg Ile Thr Val Ala Gly Thr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 135

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 135

Arg Ala Ser Gln Gly Val Asn Asn Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 136

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 136

Thr Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 137

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 137

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr

1 5

<210> 138

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 138

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Ile Thr Val Ala Gly Thr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 139

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 139

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
 145 150 155 160
 Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Asn Asn Trp Leu Ala Trp Tyr
 165 170 175
 Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 195 200 205
 Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
 210 215 220
 Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr Phe Gly Cys
 225 230 235 240
 Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
 245 250 255
 Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys
 260 265 270
 Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn
 275 280 285
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile
 290 295 300
 Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 305 310 315 320
 Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
 325 330 335
 Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
 340 345 350
 Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp
 355 360 365
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly
 370 375 380
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
 385 390 395 400
 Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly
 405 410 415
 Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
 420 425 430
 Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
 435 440 445
 Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly

450	455	460
Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu		
465	470	475
Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly		480
	485	490
Thr Lys Leu Thr Val Leu		495
	500	
<210>	142	
<211>	990	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多肽	
<400>	142	
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
1	5	10
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr		
	20	25
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met		
	35	40
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe		
	50	55
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
	85	90
Ala Arg Asp Arg Ile Thr Val Ala Gly Thr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met		
	100	105
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly		
	115	120
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met		
	130	135
Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr		
145	150	155
Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Asn Asn Trp Leu Ala Trp Tyr		
	165	170
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser		
	180	185
Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly		

195	200	205
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala		
210	215	220
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr Phe Gly Cys		
225	230	235
Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln		
245	250	255
Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys		
260	265	270
Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn		
275	280	285
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile		
290	295	300
Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys		
305	310	315
Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu		
325	330	335
Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val		
340	345	350
Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp		
355	360	365
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly		
370	375	380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu		
385	390	395
Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly		
405	410	415
Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln		
420	425	430
Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe		
435	440	445
Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly		
450	455	460
Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu		
465	470	475
Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly		
485	490	495
Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys		
500	505	510

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 515 520 525
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 530 535 540
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 545 550 555 560
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 565 570 575
 Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu
 580 585 590
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 595 600 605
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 610 615 620
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 625 630 635 640
 Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 645 650 655
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 660 665 670
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 675 680 685
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 690 695 700
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 705 710 715 720
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
 725 730 735
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 740 745 750
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr
 755 760 765
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 770 775 780
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 785 790 795 800
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 805 810 815
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Arg Ile Thr Val Ala Gly Thr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
 130 135 140
 Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
 145 150 155 160
 Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Asn Asn Trp Leu Ala Trp Tyr
 165 170 175
 Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 195 200 205
 Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
 210 215 220
 Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr Phe Gly Cys
 225 230 235 240
 Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 245

<210> 146

<211> 502

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 146

Gln Val Gln Met Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys His Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Arg Ile Thr Val Ala Gly Thr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
 130 135 140
 Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
 145 150 155 160
 Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Asn Asn Trp Leu Ala Trp Tyr
 165 170 175
 Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 195 200 205
 Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
 210 215 220
 Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr Phe Gly Cys
 225 230 235 240
 Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
 245 250 255
 Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys
 260 265 270
 Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn
 275 280 285
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile
 290 295 300
 Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 305 310 315 320
 Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
 325 330 335
 Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
 340 345 350
 Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp

355	360	365
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly		
370	375	380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu		
385	390	395
Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly		
405	410	415
Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln		
420	425	430
Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe		
435	440	445
Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly		
450	455	460
Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu		
465	470	475
Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly		
485	490	495
Thr Lys Leu Thr Val Leu		
500		
<210> 147		
<211> 990		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成多肽		
<400> 147		
Gln Val Gln Met Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys His Gly Ala		
1	5	10
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr		
20	25	30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met		
35	40	45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe		
50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Asp Arg Ile Thr Val Ala Gly Thr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met		

	100		105		110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly					
	115		120		125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met					
	130		135		140
Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr					
145		150		155	160
Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Asn Asn Trp Leu Ala Trp Tyr					
	165		170		175
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser					
	180		185		190
Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly					
	195		200		205
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala					
210		215		220	
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr Phe Gly Cys					
225		230		235	240
Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln					
	245		250		255
Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys					
	260		265		270
Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn					
	275		280		285
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile					
290		295		300	
Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys					
305		310		315	320
Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu					
	325		330		335
Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val					
	340		345		350
Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp					
	355		360		365
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly					
	370		375		380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu					
385		390		395	400
Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly					
	405		410		415

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
 420 425 430
 Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
 435 440 445
 Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
 450 455 460
 Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
 465 470 475 480
 Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
 485 490 495
 Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
 500 505 510
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 515 520 525
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 530 535 540
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 545 550 555 560
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 565 570 575
 Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu
 580 585 590
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 595 600 605
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 610 615 620
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 625 630 635 640
 Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 645 650 655
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 660 665 670
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 675 680 685
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 690 695 700
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 705 710 715 720
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly

	725		730		735
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly					
	740		745		750
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr					
	755		760		765
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe					
	770		775		780
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro					
785		790		795	800
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val					
	805		810		815
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr					
	820		825		830
Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val					
	835		840		845
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys					
	850		855		860
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser					
865		870		875	880
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro					
	885		890		895
Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val					
	900		905		910
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly					
	915		920		925
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp					
	930		935		940
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp					
945		950		955	960
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His					
	965		970		975
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys					
	980		985		990

<210> 148

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 148

Asn His Gly Met His

1 5

<210> 149

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 149

Gly Ile Trp Ser Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ala Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 150

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 150

Ala Thr Tyr Thr Thr Gly Trp Ser Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 151

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 151

Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 152

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 152

Gln Asp Ala Lys Arg Pro Ser

1 5
 <210> 153
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成多肽
 <400> 153
 Gln Ala Phe His Gln Ser Thr Trp Val
 1 5
 <210> 154
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成多肽
 <400> 154
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn His
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gly Ile Trp Ser Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ala Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ala Thr Tyr Thr Thr Gly Trp Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 155
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成多肽

130	135	140
Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly		
145	150	155
Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly		
	165	170
Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr Gln Asp Ala Lys Arg Pro Ser Gly		
	180	185
Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu		
	195	200
Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln		
	210	215
Ala Phe His Gln Ser Thr Trp Val Phe Gly Cys Gly Thr Gln Leu Thr		
225	230	235
Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly		
	245	250
Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala		
	260	265
Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala		
	275	280
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn		
	290	295
Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile		
305	310	315
Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu		
	325	330
Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe		
	340	345
Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu		
	355	360
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly		
	370	375
Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val		
385	390	395
Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala		
	405	410
Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln		
	420	425
Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr		
	435	440
		445

Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr
 450 455 460
 Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu
 465 470 475 480
 Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
 485 490 495
 Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 500 505 510
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 515 520 525
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 530 535 540
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 545 550 555 560
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln
 565 570 575
 Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 580 585 590
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 595 600 605
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 610 615 620
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 625 630 635 640
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 645 650 655
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 660 665 670
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 675 680 685
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 690 695 700
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 705 710 715 720
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 725 730 735
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 740 745 750
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

755	760	765
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys		
770	775	780
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val		
785	790	795
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr		
805	810	815
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu		
820	825	830
Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His		
835	840	845
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys		
850	855	860
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln		
865	870	875
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met		
885	890	895
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro		
900	905	910
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn		
915	920	925
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu		
930	935	940
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val		
945	950	955
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln		
965	970	975
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
980	985	

<210> 157

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 157

Asn His Ala Met His

1 5

<210> 158

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<400> 158
Gly Ile Trp Ser Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 159
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<400> 159
Ala Thr Tyr Thr Thr Gly Trp Ser Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 160
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<400> 160
Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala Ser
1 5 10
<210> 161
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<400> 161
Gln Asp Arg Lys Arg Pro Ser
1 5
<210> 162
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 162

Gln Ala Tyr Asp Ala Ser Thr Trp Val

1 5

<210> 163

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 163

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn His

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gly Ile Trp Ser Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ala Thr Tyr Thr Thr Gly Trp Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 164

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 164

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala

	20		25		30														
Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Ser	Gly	Gln	Ser	Pro	Val	Leu	Val	Ile	Tyr				
	35						40					45							
Gln	Asp	Arg	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Glu	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser				
	50						55					60							
Asn	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Thr	Gln	Ala	Met				
65					70					75					80				
Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Ala	Tyr	Asp	Ala	Ser	Thr	Trp	Val				
				85					90					95					
Phe	Gly	Cys	Gly	Thr	Gln	Leu	Thr	Val	Leu										
			100					105											
<210>	165																		
<211>	985																		
<212>	PRT																		
<213>	人工序列																		
<220>																			
<223>	合成多肽																		
<400>	165																		
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg				
1				5					10					15					
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	His				
			20						25					30					
Ala	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Cys	Leu	Glu	Trp	Val				
			35						40					45					
Ala	Gly	Ile	Trp	Ser	Glu	Gly	Ser	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val				
	50							55					60						
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr				
65					70					75				80					
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys				
			85						90					95					
Ala	Arg	Ala	Thr	Tyr	Thr	Thr	Gly	Trp	Ser	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly				
			100						105					110					
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly				
			115						120					125					
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ser	Tyr	Glu	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro				
			130						135					140					
Ser	Val	Ser	Val	Ser	Pro	Gly	Gln	Thr	Ala	Ser	Ile	Thr	Cys	Ser	Gly				
145					150					155				160					
Asp	Lys	Leu	Gly	Asp	Lys	Tyr	Ala	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Ser	Gly				

	165		170		175
Gln Ser Pro Val	Leu Val Ile Tyr	Gln Asp Arg Lys Arg	Pro Ser Gly		
	180		185		190
Ile Pro Glu Arg Phe	Ser Gly Ser Asn Ser Gly	Asn Thr Ala Thr	Leu		
	195		200		205
Thr Ile Ser Gly Thr	Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp	Tyr Tyr Cys Gln			
	210		215		220
Ala Tyr Asp Ala Ser	Thr Trp Val Phe Gly Cys Gly	Thr Gln Leu Thr			
225		230		235	240
Val Leu Ser Gly Gly	Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu	Val Glu Ser Gly			
	245		250		255
Gly Gly Leu Val Gln	Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser	Cys Ala Ala			
	260		265		270
Ser Gly Phe Thr Phe	Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp	Val Arg Gln Ala			
	275		280		285
Pro Gly Lys Gly Leu	Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser	Lys Tyr Asn			
	290		295		300
Asn Tyr Ala Thr Tyr	Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg	Phe Thr Ile			
305		310		315	320
Ser Arg Asp Asp Ser	Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met	Asn Asn Leu			
	325		330		335
Lys Thr Glu Asp Thr	Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His	Gly Asn Phe			
	340		345		350
Gly Asn Ser Tyr Ile	Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln	Gly Thr Leu			
	355		360		365
Val Thr Val Ser Ser	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser	Gly Gly Ser Gly			
	370		375		380
Gly Gly Gly Ser Gln	Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser	Leu Thr Val			
385		390		395	400
Ser Pro Gly Gly Thr	Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser	Thr Gly Ala			
	405		410		415
Val Thr Ser Gly Asn	Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys	Pro Gly Gln			
	420		425		430
Ala Pro Arg Gly Leu	Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala	Pro Gly Thr			
	435		440		445
Pro Ala Arg Phe Ser	Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala	Ala Leu Thr			
	450		455		460
Leu Ser Gly Val Gln	Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr	Cys Val Leu			
465		470		475	480

Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
 485 490 495
 Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 500 505 510
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 515 520 525
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 530 535 540
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 545 550 555 560
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln
 565 570 575
 Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 580 585 590
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 595 600 605
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 610 615 620
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 625 630 635 640
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 645 650 655
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 660 665 670
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 675 680 685
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 690 695 700
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 705 710 715 720
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 725 730 735
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 740 745 750
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 755 760 765
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 770 775 780
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

785		790		795		800
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr						
		805		810		815
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu						
		820		825		830
Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His						
		835		840		845
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys						
		850		855		860
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln						
865		870		875		880
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met						
		885		890		895
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro						
		900		905		910
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn						
		915		920		925
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu						
		930		935		940
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val						
945		950		955		960
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln						
		965		970		975
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys						
		980		985		

<210> 166

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 166

Gly Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 167

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 167

Asp Ile Asp Ala Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 168

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 168

Lys Lys Tyr Ser Thr Val Trp Ser Tyr Phe Asp Asn

1 5 10

<210> 169

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 169

Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 170

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 170

Gln Asp Arg Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 171

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 171

Gln Ala Trp Gly Ser Ser Thr Ala Val

1 5
 <210> 172
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成多肽
 <400> 172
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30
 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asp Ile Asp Ala Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Leu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 85 90 95
 Arg Lys Lys Tyr Ser Thr Val Trp Ser Tyr Phe Asp Asn Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 173
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成多肽
 <400> 173
 Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Val Pro Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala
 20 25 30
 Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
 35 40 45
 Gln Asp Arg Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala
 210 215 220
 Trp Gly Ser Ser Thr Ala Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val
 225 230 235 240
 Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
 245 250 255
 Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser
 260 265 270
 Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro
 275 280 285
 Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn
 290 295 300
 Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser
 305 310 315 320
 Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys
 325 330 335
 Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly
 340 345 350
 Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 355 360 365
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 370 375 380
 Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser
 385 390 395 400
 Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val
 405 410 415
 Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 420 425 430
 Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro
 435 440 445
 Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu
 450 455 460
 Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp
 465 470 475 480
 Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 485 490 495
 Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 500 505 510
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

515	520	525
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
530	535	540
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
545	550	555
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr		
565	570	575
Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
580	585	590
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
595	600	605
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
610	615	620
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys		
625	630	635
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
645	650	655
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
660	665	670
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
675	680	685
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
690	695	700
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
705	710	715
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly		
725	730	735
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser		
740	745	750
Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala		
755	760	765
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro		
770	775	780
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val		
785	790	795
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val		
805	810	815
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln		
820	825	830

Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 835 840 845
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 850 855 860
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 865 870 875 880
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 885 890 895
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 900 905 910
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 915 920 925
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 930 935 940
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 945 950 955 960
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 965 970 975
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 980

<210> 175

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 175

Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 176

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 176

Asp Ile Asp Tyr Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 177

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<400> 177
Lys Lys Tyr Ser Thr Val Trp Ser Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 178
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<400> 178
Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala Asn
1 5 10
<210> 179
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<400> 179
His Asp Asn Lys Arg Pro Ser
1 5
<210> 180
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<400> 180
Gln Ala Tyr Gly Ile Ser Ser Ala Val
1 5
<210> 181
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 181

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30
 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asp Ile Asp Tyr Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Leu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 85 90 95
 Arg Lys Lys Tyr Ser Thr Val Trp Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 182

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 182

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Val Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala
 20 25 30
 Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Ile Leu Val Ile Tyr
 35 40 45
 His Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Tyr Gly Ile Ser Ser Ala Val
 85 90 95
 Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

	100	105
<210>	183	
<211>	984	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多肽	
<400>	183	
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu		
1	5	10
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr		
	20	25
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Ile		
	35	40
Gly Asp Ile Asp Tyr Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Pro Ser Leu Lys		
	50	55
Ser Arg Val Thr Ile Ser Leu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu		
65	70	75
Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala		
	85	90
Arg Lys Lys Tyr Ser Thr Val Trp Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln		
	100	105
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly		
	115	120
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Ala Ser		
	130	135
Ala Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp		
145	150	155
Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln		
	165	170
Ser Pro Ile Leu Val Ile Tyr His Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile		
	180	185
Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr		
	195	200
Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala		
	210	215
Tyr Gly Ile Ser Ser Ala Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val		
225	230	235
Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly		

	245		250		255
Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser					
	260		265		270
Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro					
	275		280		285
Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn					
	290		295		300
Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser					
305		310		315	320
Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys					
	325		330		335
Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly					
	340		345		350
Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val					
	355		360		365
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly					
	370		375		380
Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser					
385		390		395	400
Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val					
	405		410		415
Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala					
	420		425		430
Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro					
	435		440		445
Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu					
	450		455		460
Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp					
465		470		475	480
Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu					
	485		490		495
Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro					
	500		505		510
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys					
	515		520		525
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val					
	530		535		540
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp					
545		550		555	560

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr
 565 570 575
 Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 580 585 590
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 595 600 605
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 610 615 620
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 625 630 635 640
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 645 650 655
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 660 665 670
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 675 680 685
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 690 695 700
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 705 710 715 720
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 725 730 735
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 740 745 750
 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 755 760 765
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 770 775 780
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 785 790 795 800
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 805 810 815
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln
 820 825 830
 Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 835 840 845
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 850 855 860
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

865	870	875	880
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr			
	885	890	895
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser			
	900	905	910
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr			
	915	920	925
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr			
	930	935	940
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe			
945	950	955	960
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys			
	965	970	975
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
	980		
<210> 184			
<211> 989			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成多肽			
<400> 184			
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly			
1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr			
	20	25	30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
	35	40	45
Ala Phe Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val			
	50	55	60
Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Arg Arg Ala Gly Ile Ile Gly Thr Ile Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met			
	100	105	110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly			
	115	120	125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu			

130	135	140
Thr Gln Pro Pro Ser Val	Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile	
145	150	155
Thr Cys Ser Gly Asp Arg Leu Gly Glu Lys Tyr Thr Ser Trp Tyr Gln		
	165	170
Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Leu Leu Val Ile Tyr Gln Asp Thr Lys		
	180	185
Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn		
	195	200
Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp		
	210	220
Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Glu Ser Ser Thr Val Val Phe Gly Gly Gly		
225	230	235
Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu		
	245	250
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu		
	260	265
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp		
	275	280
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg		
	290	295
Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp		
305	310	315
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln		
	325	330
Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg		
	340	345
His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly		
	355	360
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly		
	370	375
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro		
385	390	395
Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser		
	405	410
Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln		
	420	425
Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu		
	435	440
		445

Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys
 450 455 460
 Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
 465 470 475 480
 Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
 485 490 495
 Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 500 505 510
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 515 520 525
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 530 535 540
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 545 550 555 560
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 565 570 575
 Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr
 580 585 590
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 595 600 605
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 610 615 620
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 625 630 635 640
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 645 650 655
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 660 665 670
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 675 680 685
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 690 695 700
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 705 710 715 720
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly
 725 730 735
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 740 745 750
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys

	755		760		765														
	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu			
	770						775					780							
	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu			
	785						790					795				800			
	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys			
					805						810					815			
	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys			
					820						825					830			
	Pro	Cys	Glu	Glu	Gln	Tyr	Gly	Ser	Thr	Tyr	Arg	Cys	Val	Ser	Val	Leu			
					835						840					845			
	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys			
					850						855					860			
	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys			
					865						870					875			880
	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser			
					885						890					895			
	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys			
					900						905					910			
	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln			
					915						920					925			
	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly			
					930						935					940			
	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln			
					945						950					955			960
	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn			
					965						970					975			
	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys						
					980						985								
<210>	185																		
<211>	987																		
<212>	PRT																		
<213>	人工序列																		
<220>																			
<223>	合成多肽																		
<400>	185																		
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Gly				
1				5						10				15					
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr				

20					25					30									
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val				
35					40					45									
Ala	Phe	Ile	Trp	Tyr	Glu	Gly	Ser	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val				
50					55					60									
Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr				
65					70					75					80				
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys				
85					90					95									
Ala	Arg	Arg	Ala	Gly	Ile	Ile	Gly	Thr	Ile	Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Met				
100					105					110									
Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly				
115					120					125									
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ser	Tyr	Glu	Leu				
130					135					140									
Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Val	Ser	Pro	Gly	Gln	Thr	Ala	Ser	Ile				
145					150					155					160				
Thr	Cys	Ser	Gly	Asp	Arg	Leu	Gly	Glu	Lys	Tyr	Thr	Ser	Trp	Tyr	Gln				
165					170					175									
Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Leu	Leu	Val	Ile	Tyr	Gln	Asp	Thr	Lys				
180					185					190									
Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Glu	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Asn	Ser	Gly	Asn				
195					200					205									
Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Thr	Gln	Ala	Met	Asp	Glu	Ala	Asp				
210					215					220									
Tyr	Tyr	Cys	Gln	Ala	Trp	Glu	Ser	Ser	Thr	Val	Val	Phe	Gly	Gly	Gly				
225					230					235					240				
Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu				
245					250					255									
Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Lys	Leu				
260					265					270									
Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Lys	Tyr	Ala	Met	Asn	Trp				
275					280					285									
Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Arg	Ile	Arg				
290					295					300									
Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Asp				
305					310					315					320				
Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln				
325					330					335									

Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg
 340 345 350
 His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly
 355 360 365
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 370 375 380
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro
 385 390 395 400
 Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser
 405 410 415
 Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln
 420 425 430
 Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu
 435 440 445
 Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys
 450 455 460
 Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
 465 470 475 480
 Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
 485 490 495
 Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 500 505 510
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 515 520 525
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 530 535 540
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 545 550 555 560
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 565 570 575
 Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr
 580 585 590
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 595 600 605
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 610 615 620
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 625 630 635 640
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

				645					650					655				
Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro			
				660					665					670				
Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser			
				675					680					685				
Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln			
				690					695					700				
Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His			
705					710				715					720				
Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly			
				725					730					735				
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly			
				740					745					750				
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro			
				755					760					765				
Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro			
				770					775					780				
Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr			
785					790				795					800				
Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn			
				805					810					815				
Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Cys			
				820					825					830				
Glu	Glu	Gln	Tyr	Gly	Ser	Thr	Tyr	Arg	Cys	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val			
				835					840					845				
Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser			
				850					855					860				
Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys			
865					870				875					880				
Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu			
				885					890					895				
Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe			
				900					905					910				
Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu			
				915					920					925				
Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe			
				930					935					940				
Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly			
945					950				955					960				

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 965 970 975
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 980 985
 <210> 186
 <211> 501
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成多肽
 <400> 186
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Phe Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
 50 55 60
 Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Ala Gly Ile Ile Gly Thr Ile Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu
 130 135 140
 Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile
 145 150 155 160
 Thr Cys Ser Gly Asp Arg Leu Gly Glu Lys Tyr Thr Ser Trp Tyr Gln
 165 170 175
 Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Leu Leu Val Ile Tyr Gln Asp Thr Lys
 180 185 190
 Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn
 195 200 205
 Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp
 210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Glu Ser Ser Thr Val Val Phe Gly Cys Gly
 225 230 235 240
 Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
 245 250 255
 Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu
 260 265 270
 Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp
 275 280 285
 Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg
 290 295 300
 Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp
 305 310 315 320
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
 325 330 335
 Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg
 340 345 350
 His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly
 355 360 365
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 370 375 380
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro
 385 390 395 400
 Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser
 405 410 415
 Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln
 420 425 430
 Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu
 435 440 445
 Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys
 450 455 460
 Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
 465 470 475 480
 Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
 485 490 495
 Lys Leu Thr Val Leu
 500

<210> 187

<211> 989

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 187

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Phe Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
 50 55 60
 Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Ala Gly Ile Ile Gly Thr Ile Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu
 130 135 140
 Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile
 145 150 155 160
 Thr Cys Ser Gly Asp Arg Leu Gly Glu Lys Tyr Thr Ser Trp Tyr Gln
 165 170 175
 Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Leu Leu Val Ile Tyr Gln Asp Thr Lys
 180 185 190
 Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn
 195 200 205
 Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp
 210 215 220
 Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Glu Ser Ser Thr Val Val Phe Gly Cys Gly
 225 230 235 240
 Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
 245 250 255
 Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu
 260 265 270
 Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp

275	280	285
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys	Gly Leu Glu Trp	Val Ala Arg Ile Arg
290	295	300
Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp		
305	310	315
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln		
325	330	335
Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg		
340	345	350
His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly		
355	360	365
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly		
370	375	380
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro		
385	390	395
Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser		
405	410	415
Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln		
420	425	430
Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu		
435	440	445
Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys		
450	455	460
Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr		
465	470	475
Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr		
485	490	495
Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro		
500	505	510
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe		
515	520	525
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val		
530	535	540
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe		
545	550	555
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro		
565	570	575
Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr		
580	585	590

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 595 600 605
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 610 615 620
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 625 630 635 640
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 645 650 655
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 660 665 670
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 675 680 685
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 690 695 700
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 705 710 715 720
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly
 725 730 735
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 740 745 750
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
 755 760 765
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 770 775 780
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 785 790 795 800
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 805 810 815
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 820 825 830
 Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu
 835 840 845
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 850 855 860
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 865 870 875 880
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 885 890 895
 Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

				165					170					175			
Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Leu	Leu	Val	Ile	Tyr	Gln	Asp	Thr	Lys		
				180													
Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Glu	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Asn	Ser	Gly	Asn		
				195													
Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Thr	Gln	Ala	Met	Asp	Glu	Ala	Asp		
				210													
Tyr	Tyr	Cys	Gln	Ala	Trp	Glu	Ser	Ser	Thr	Val	Val	Phe	Gly	Cys	Gly		
225																	
Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu		
				245													
Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Lys	Leu		
				260													
Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Lys	Tyr	Ala	Met	Asn	Trp		
				275													
Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Arg	Ile	Arg		
				290													
Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Asp		
305																	
Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln		
				325													
Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Val	Arg		
				340													
His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Ile	Ser	Tyr	Trp	Ala	Tyr	Trp	Gly		
				355													
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly		
				370													
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Thr	Val	Val	Thr	Gln	Glu	Pro		
385																	
Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Pro	Gly	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Gly	Ser		
				405													
Ser	Thr	Gly	Ala	Val	Thr	Ser	Gly	Asn	Tyr	Pro	Asn	Trp	Val	Gln	Gln		
				420													
Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Gly	Leu	Ile	Gly	Gly	Thr	Lys	Phe	Leu		
				435													
Ala	Pro	Gly	Thr	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Leu	Leu	Gly	Gly	Lys		
				450													
Ala	Ala	Leu	Thr	Leu	Ser	Gly	Val	Gln	Pro	Glu	Asp	Glu	Ala	Glu	Tyr		
465																	

Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
 485 490 495
 Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 500 505 510
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 515 520 525
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 530 535 540
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 545 550 555 560
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 565 570 575
 Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr
 580 585 590
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 595 600 605
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 610 615 620
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 625 630 635 640
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 645 650 655
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 660 665 670
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 675 680 685
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 690 695 700
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 705 710 715 720
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 725 730 735
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 740 745 750
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 755 760 765
 Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 770 775 780
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

785		790		795		800									
Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn
				805					810						815
Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Cys
				820					825						830
Glu	Glu	Gln	Tyr	Gly	Ser	Thr	Tyr	Arg	Cys	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val
				835					840						845
Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser
				850					855						860
Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys
865															880
Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu
				885											895
Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe
				900											910
Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu
				915											925
Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe
				930											940
Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly
945															960
Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr
				965											975
Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys					
				980											985
<210>	189														
<211>	250														
<212>	PRT														
<213>	人工序列														
<220>															
<223>	合成多肽														
<400>	189														
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
				20					25					30	
Gly	Met	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Cys	Leu	Glu	Trp	Met
				35					40					45	
Gly	Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Asp	Lys	Phe

50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Glu Ile Arg Asn Leu Gly Gly Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
	85	90
Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp		
	100	105
Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly		
	115	120
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser		
130	135	140
Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys		
145	150	155
Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu		
	165	170
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser		
	180	185
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser		
195	200	205
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Pro Gln Pro Glu		
210	215	220
Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr		
225	230	235
Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys		
	245	250

<210> 190

<211> 250

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 190

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu		
1	5	10
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr		
	20	25
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
	35	40
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe		

50						55					60					
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	
65						70					75				80	
Met	Glu	Ile	Arg	Asn	Leu	Gly	Gly	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
						85					90				95	
Ala	Arg	Trp	Ser	Trp	Ser	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Val	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	
						100					105				110	
Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
						115					120				125	
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	
						130					135				140	
Pro	Asp	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Thr	Thr	Ile	Asn	Cys	
						145					150				155	
Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Asp	Ser	Ser	Thr	Asn	Lys	Asn	Ser	Leu	
						165					170				175	
Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Leu	Ser	
						180					185				190	
Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	
						195					200				205	
Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp	Ser	Pro	Gln	Pro	Glu	
						210					215				220	
Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Ala	His	Phe	Pro	Ile	Thr	
						225					230				235	
Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys							
						245					250					

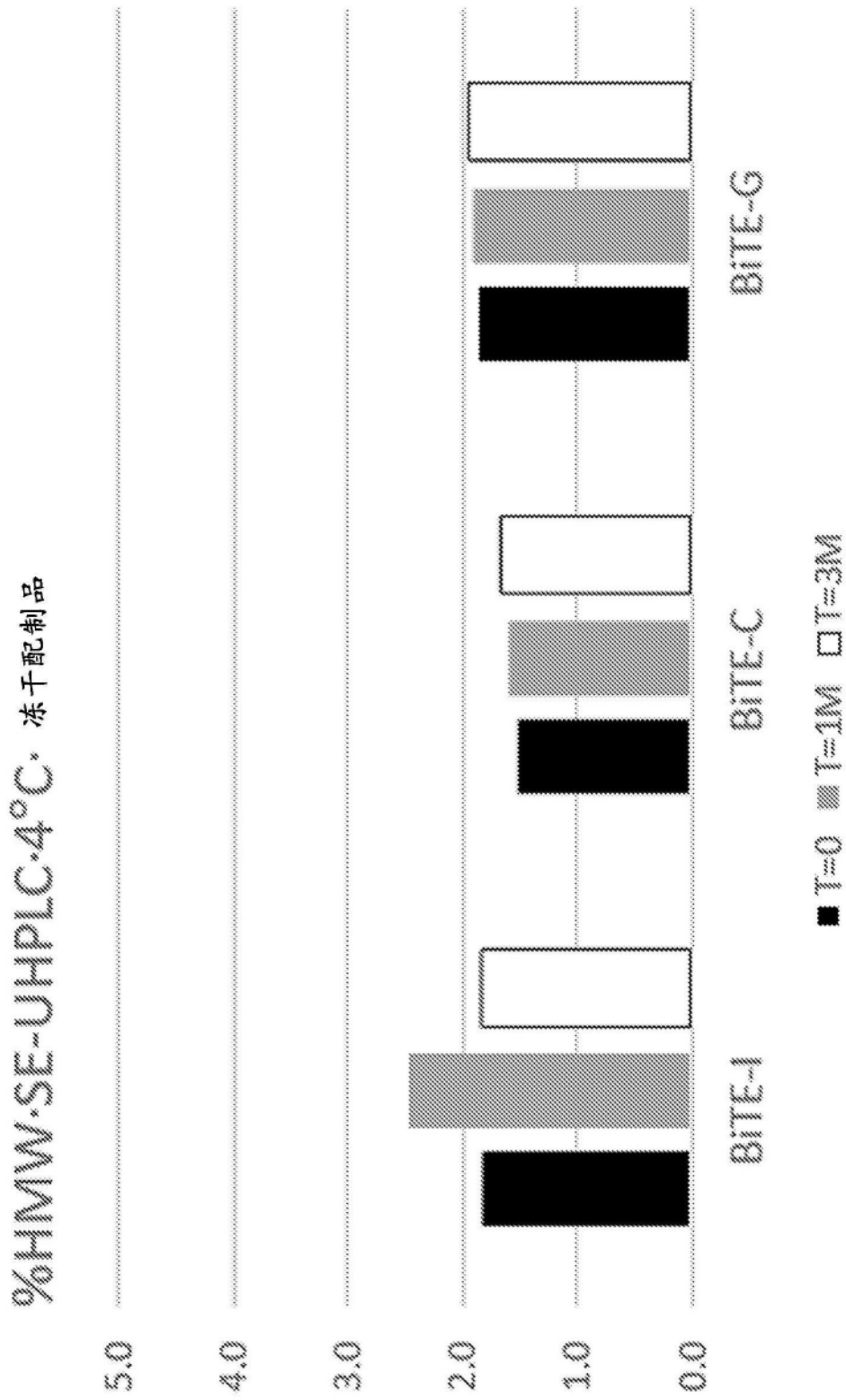


图1

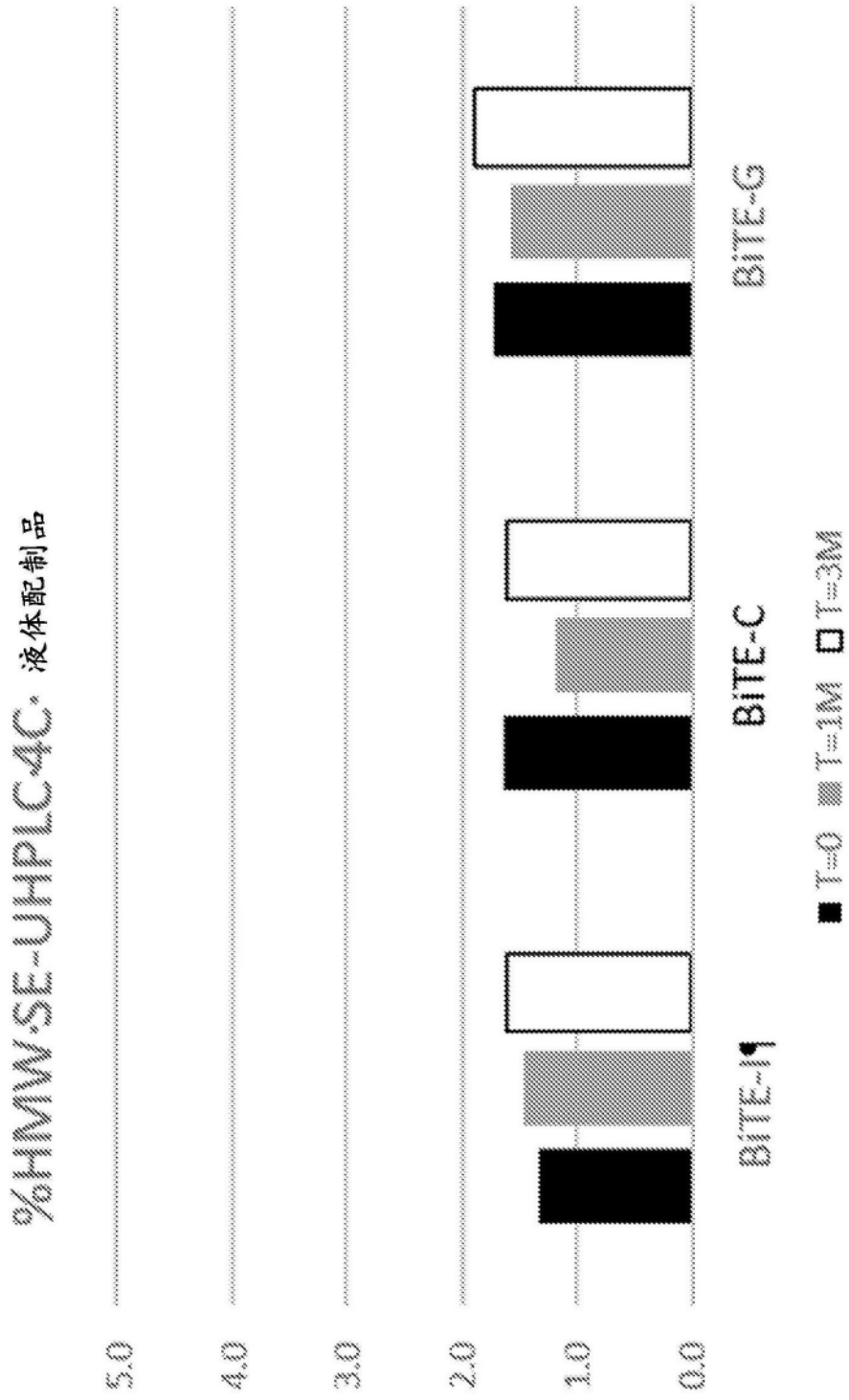


图2